



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BRUSSELLA ENFEKSİYONUNUN KALBİN İLETİ SİSTEMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Dr. Nevzat TURFAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Tuncer hocama,

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç.Dr. Mecnun ÇETİN'e,

Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e, Yard. Doç. Dr. Kamuran Karaman'a, Doç. Dr. İbrahim Ece'ye, Doç. Dr. Mesut Garipardıç'a Doç. Dr. Kaan Demirören'e, Yard. Doç. Dr. Gülsüm İclal Bayhan'a, Yard. Doç. Dr. Nesrin Ceylan'a ve çok emeği olan diğer hocalarıma,

İstatistik aşamasında özveriyle büyük katkı sunan, değerli vaktini ve güler yüzünü esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Siddık Keskin'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamımın her anında bana maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, yakın dostlarıma,

Bu değerli ve zorlu süreçte, iyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan sevgili eşim Gülден TURFAN'a ve son olarak bu zorlu süreçte tek bir gülümsemeleri ile bana güç veren oğullarım Yusuf ve Bünyamin ile kızım Asya'ya sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen, mortalitesi düşük morbiditesi yüksek zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde endemik olan bu hastalık, sıklıkla kaynatılmamış süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşır. Tanı, klinik belirti ve bulguların varlığında Serum aglütinasyon titresinin (SAT) pozitif ($SAT \geq 1/160$) veya kültürde etkenin gösterilmesi ile konulmaktadır. Bruselloz yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin multisistemik hastalığa neden olabilmektedir. Bruselloz tanılı hastalarda kardiyak komplikasyon oranı geniş serilerde %0-2 olarak raporlanmıştır. En sık izlenen kardiyak komplikasyon sıklıkla aort kapak tutulumunun eşlik ettiği endokardittir, diğer olası kardiyak komplikasyonlar miyokardit veya perikardittir, ancak oldukça nadir izlenir. Myokardiyal tutulumlarda kalbin otonomik ileti sistemi etkilendiğinden mortalite ile sonuçlanabilecek malign atrial veya ventriküler aritmi gelişebilmektedir. Bu çalışmada bruselloz tanısı alan 42 hastada enflamasyona bağlı gelişebilecek kardiyak ileti sisteminin etkilenme durumunun araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Aralık 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel çocuk polikliniğine gelen ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yatırılarak veya ayaktan takip edilen 3-18 yaş arası, bruselloz tanısı almış 42 hasta ve hastanemiz genel çocuk ve çocuk kardiyoloji polikliniklerine başvurup herhangi bir hastalık tespit edilmemiş 3-18 yaş arası 39 vaka kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki kontrollerinde vücut sıcaklıkları, vücut ağırlıkları, boyları, sistolik ve diastolik kan basınçları, Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat amimotransferaz (AST), Kreatinin, CK-MB, Troponin, ESH, CRP, Hemogram değerleri ile kalp hızı ve istirahat halindeki 12 kanallı elektrokardiyogramlarındaki Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax, QTcds, Tp-emax, Tp-edis süreleri ile Tp-emax/QTmax, Tp-emax/QTcmax oranları değerlendirildi ve veriler kaydedildi. Verilerin analizinde anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Brusellalı hastaların, bakılan EKG'lerinde reentri mekanizması yolu ile ciddi atrial veya ventriküler aritmilerin ve ani kalp ölümlerinin ön görülmesinde önemli bir belirteç olduğu bilinen ve kardiak elektriksel iletinin transmural

yayılımındaki heterojenitenin, non-invaziv olarak değerlendirilmesinde önemli olan parametrelerden Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax, QTcds, Tp-emax, Tp-edis süreleri ile Tp-emax/QTmax, Tp-emax/QTcmax oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğu saptandı ($p<0.05$). Ayrıca çalışmamızda brusella hastalarının QTmax süresi ile Lökosit sayıları arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.327$, $p=0.034$) ve hastaların CK-MB değerleri normal referans aralığında olmasına rağmen QTcds ile CK-MB değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.455$, $p=0.002$).

Sonuç: Çocukluk çağı brusellozunda enflamasyona bağlı olarak, kardiyak doku etkilenmekte ve bruselloz kalpte otonomik disregülasyona sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda mortalite ile sonuçlanabilecek malign atrial ve ventriküler aritmiler oluşabileceğinden dolayı brusella tanısı alan hastaların kardiyak tutulum açısından yakında takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Pdis, Tp-e/QT, mortalite, enflamasyon, çocuk

SUMMARY

Introduction and Aim: Brucellosis is a zoonotic infectious disease commonly seen around the world, mostly leading to low mortality and high morbidity. Being an endemic disease in Turkey, brucellosis is often transmitted to humans after consumption of unpasteurized milk and milk products. Diagnosis of brucellosis is often established based on clinical signs and symptoms and a positive serum agglutination test (SAT) ($SAT \geq 1/160$) or the indication of the causative agent in the culture. Brucellosis may lead to multisystemic disease with no preponderance among/between ages or genders. In patients diagnosed with brucellosis, cardiac involvement has been reported to be 0-2% in large series. Most common cardiac complication is endocarditis accompanied by aortic valve involvement, followed by rare complications including myocarditis and pericarditis. In cases accompanied by myocardial involvement, malignant atrial or ventricular arrhythmia may occur, which in turn may result in mortality since the conducting system of the heart is affected. In this study, we aimed to investigate the effect of inflammation on the conducting system of the heart in 42 patients diagnosed with brucellosis.

Materials and Methods: The study included a patient group of 42 patients aged 3-18 years who presented to Yuzuncu Yil University Medical School Children's Diseases Department and were diagnosed with brucellosis in the inpatient or outpatient clinics between December 2016 and August 2017 and a control group of 39 healthy individuals aged 3-18 years who presented to the Children's Diseases Department or the Pediatric Cardiology Department and were found to have no diseases. Pre- and post-treatment parameters including body temperature, body weight and height, systolic and diastolic blood pressure, ALT, AST, creatinine, CK-MB, troponin, ESH, CRP, hemogram values, heart rate, and Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax, QTcds, Tp-emax, Tp-edis timings and Tp-emax/QTmax, Tp-emax/QTcmax ratios were recorded for each patient. Data were analyzed using SPSS 21.0 for Windows. A *p* value of <0.05 was considered significant.

Results: The results indicated that the parameters including Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax, QTcds, Tp-emax, Tp-edis timings and Tp-emax/QTmax and Tp-emax/QTcmax ratios, which are known to be key indicators for the prediction of severe

atrial or ventricular arrhythmia and sudden cardiac death and also to be important parameters used as the indicators for the noninvasive evaluation of the transmural heterogeneity, were significantly longer in the patient group compared to the control group ($p<0.05$). A significant negative correlation was found between the QTmax timing and leucocyte count in the patient group ($r=-0.327$, $p=0.034$) and although the CK-MB values were within normal ranges, a significant positive correlation was found between the CK-MB values and the QTcdis timing ($r=0.455$, $p=0.002$).

Conclusion: In childhood brucellosis, the conducting system of the heart is affected due to the presence of inflammation, thereby causing autonomic dysfunction in the heart. As a result, malignant atrial and ventricular arrhythmia may occur, which may ultimately result in mortality. For these reasons, patients diagnosed with brucellosis should be closely monitored for cardiac involvement.

Key words: Brucellosis, Pdis, Tp-e/QT, mortality, inflammation, child

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİL DİZİNİ.....	IX
TABLO DİZİNİ.....	XI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Bruselloz Tanımı.....	1
1.1.1. Tarihçe.....	2
1.1.2. Etkenin mikrobiyolojik özellikleri	3
1.1.2.1. Morfoloji, boyanma ve biyokimyasal özellikleri	3
1.1.2.2. Kültür özellikleri	4
1.1.2.3. Biyokimyasal özellikleri.....	5
1.1.2.4. Dirençlilikleri	5
1.1.2.5. Antijenik yapıları.....	6
1.1.3. Epidemiyoloji.....	7
1.1.4. Patogenez	9
1.1.5. Klinik belirti ve bulgular	11
1.1.6. Komplikasyonlar	13
1.1.6.1. Kas iskelet sistemi bulguları.....	13
1.1.6.2. Gastrointestinal sistem bulgular	15
1.1.6.3. Hematolojik bulgular.....	15
1.1.6.4. Nörolojik bulgular	16
1.1.6.5. Genitoüriner sistem bulguları	17
1.1.6.6. Solunum sistemi bulguları.....	17
1.1.6.7. Deri bulguları.....	18
1.1.6.8. Kulak burun boğaz bulguları	18
1.1.6.9. Oküler bulgular.....	18
1.1.7. Tanı	19
1.1.7.1. Direk tanı yöntemleri.....	19
1.1.7.1.1. Gram boyama	19

1.1.7.1.2. Kültür.....	19
1.1.7.2. İndirek tanı yöntemleri (Serolojik testler)	20
1.1.7.2.1. Rose Bengal (RB) testi	20
1.1.7.2.2. Spot test (ST).....	20
1.1.7.2.3. Serum aglütinasyon testi (Standart tüp aglütinasyon testi = Wright aglütinasyon testi).....	21
1.1.7.2.4. Rivanollü Wright (RW).....	22
1.1.7.2.5. Coombs testi (CT)	22
1.1.7.2.6. Kompleman fiksasyon testi (KFT)	22
1.1.7.2.7. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	23
1.1.7.2.8. Brusella capt testi	23
1.1.8. Ayırıcı tanı	23
1.1.9. Tedavi.....	24
1.1.9.1. Destek tedavisi.....	24
1.1.9.2. Özgül tedavi.....	24
1.1.9.3. Çocukluk çağında brüselloz tedavisi	24
1.1.9.4. Endokardit tedavisi	26
1.1.9.5. Nörobrüselloz tedavisi.....	26
1.1.9.6. Tedaviye cevap.....	26
1.1.10. Relaps.....	27
1.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	27
1.2.1. Kalbin ileti sistemi	33
1.2.2. Elektrokardiyografi (EKG)	34
1.2.2.1. Tarihçesi	34
1.2.2.2. Extremit ve göğüs elektrotlarının yerleştirilmesi.....	34
1.2.2.3. EKG dalgaları.....	35
2. MATERYAL-METOD	44
2.1. İstatistik Analiz	46
3. BULGULAR	47
4. TARTIŞMA.....	77
5. SONUÇLAR.....	88
KAYNAKLAR.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	102

KISALTMALAR

AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
CT	: Coombs testi
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent
PCT	: Prokalsitonin
SAA	: Serum amiloid A
MMA	: Matriks metalloproteinaz
SR	: Sarkoplazmik retikulum
SIMD	: Sepsis induced myocardial dysfunction
LPS	: Lipopolisakkarid
TLR	: Toll benzeri reseptörlerle etkileşir
NF	: Nükleer faktör
TNF	: Tümör nekroz faktör
SAT	: Serum Aglütinasyon Testi
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
KTA	: Kalp tepe atımı
CDC	: The Centers for Disease and Prevention
AHA	: American Heart Association
ESC	: European Society of Cardiology
WHO/ISH	: World Health Organization/International Society of Hypertension
KVS	: Kardiyovasküler sistem
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
IgM	: İmmünglobulin M
IgG	: İmmünglobulin G
IgA	: İmmünglobulin A
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
AV	: Atriyoventriküler
UC	: Ülseratif kolit
CD	: Crohn hastalığı
OİH	: Otoimmün Hepatitli
VT	: Ventriküler taşikardi
VF	: Ventriküler fibrilasyon
AF	: Atrial fibrilasyon
Pmax	: En uzun P süresi
Pmin	: En kısa P süresi
Pdis	: P dispersiyonu
QTmax	: En uzun QT süresi
QTmin	: En kısa QT süresi
QTdis	: QT dispersiyonu
QTc	: Corrected QT
QTcmax	: En uzun QTc süresi
QTcmin	: En kısa QTc süresi
QTcdis	: QTc dispersiyonu

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Kalbin ileti sistemi (149).	33
Şekil 2. EKG dalgaları (149).....	36
Şekil 3. QT aralığı (149)	38
Şekil 4. QT aralığı (149)	38
Şekil 5. Tp-e aralığı (173).....	42
Şekil 6. Bruselloz hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı.....	48
Şekil 7. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	48
Şekil 8. Bruselloz hastalarının cinsiyet dağılımı.....	49
Şekil 9. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	49
Şekil 10. Hastaların yerleşim bölgelerine göre dağılımları	50
Şekil 11. Hastaların Brusella serum aglütinasyon titre değerleri	51
Şekil 12. Grupların Hb değerleri.....	53
Şekil 13. Gruplardaki anemili hasta sayıları	53
Şekil 14. Grupların trombosit değerleri	54
Şekil 15. Grupların Lökosit değerleri	54
Şekil 16. Grupların AST değerleri	55
Şekil 17. Grupların ALT değerleri	55
Şekil 18. Grupların CK-MB değerleri.....	56
Şekil 19. Grupların ESH değerleri	56
Şekil 20. Grupların CRP değerleri	57
Şekil 21. Grupların KTA değerleri	57
Şekil 22. KTA ile Hb arasındaki korelasyon grafiği.....	58
Şekil 23. Pmax süresinin gruplar arası değeri.....	58
Şekil 24. Pmin süresinin gruplar arası değeri.....	59
Şekil 25. Pdis süresinin gruplar arası değeri	59
Şekil 26. Pdis süresi ile Titre arasındaki korelasyon grafiği	60
Şekil 27. Pdis süresi ile CRP arasındaki korelasyon grafiği	60
Şekil 28. Pdis süresi ile ESH arasındaki korelasyon grafiği	61
Şekil 29. QTmax süresi dalgasının gruplar arası değeri	61
Şekil 30. QTmax süresi ile WBC arasındaki korelasyon grafiği	62
Şekil 31. QTmin süresinin gruplar arası değeri	62
Şekil 32. QTdis süresinin gruplar arası değeri	63
Şekil 33. QTdis süresi ile SAT arasındaki korelasyon grafiği	63
Şekil 34. QTdis süresi ile CRP arasındaki korelasyon grafiği	64
Şekil 35. QTdis süresi ile ESH arasındaki korelasyon grafiği	64
Şekil 36. QTcmax süresinin gruplar arası değeri	65
Şekil 37. QTcds süresinin gruplar arası değeri	65
Şekil 38. QTcds süresi ile CK-MB arasındaki korelasyon grafiği.....	68
Şekil 39. Tp-e max ile QT max arasındaki korelasyon grafiği	66
Şekil 40. Tp-emax süresinin gruplar arası değeri.....	69
Şekil 41. Tp-emax ile Titre arasındaki korelasyon grafiği.....	70
Şekil 42. Tp-emax ile CRP arasındaki korelasyon grafiği	70
Şekil 43. Tp-emax ile ESH arasındaki korelasyon grafiği	71
Şekil 44. Tp-e dis dalgasının gruplar arası değeri.....	71
Şekil 45. Tp-e max/QT max oranının gruplar arası değeri	72
Şekil 46. Tp-e max/QT max oranı ile SAT arasındaki korelasyon grafiği	72
Şekil 47. Tp-e max/QT max oranı ile ESH arasındaki korelasyon grafiği	73
Şekil 48. Tp-e max/QT max oranı ile CRP arasındaki korelasyon grafiği	73
Şekil 49. Tp-e max/QTcmax oranının gruplar arası değeri.....	74
Şekil 50. Tp-e max/QTcmax oranı ile SAT arasındaki korelasyon grafiği.....	74

Şekil 51. Tp-e max/QTcmax oranı ile ESH değeri arasındaki korelasyon grafiği.....	75
Şekil 52. Tp-e max/QTcmax oranı ile CRP değeri arasındaki korelasyon grafiği.....	75



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Brusella türleri, biyotipleri tercih edilen konakçılar ve insan için patojeniteleri	3
Tablo 2. İnsanda enfeksiyon yapan brusella suşlarını ayıran özellikler	4
Tablo 3. Grupların demografik özellikleri	49
Tablo 4. Hastaların başvuru şikayetleri	52
Tablo 5. Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları	53
Tablo 6. Hastaların laboratuvar bulguları	54
Tablo 7. Grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	54
Tablo 8. Grupların EKG özelliklerinin karşılaştırılması.....	76
Tablo 9. EKG parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	76
Tablo 10. Tedavi öncesi EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon.....	77
Tablo 11. Tedavi sonrası EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon.....	77
Tablo 12. EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.....	78
Tablo 13. Kontrol grubunun EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon tablosu	78

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Bruselloz Tanımı

Bruselloz, brusella cinsi gram negatif bakterilerin oluşturduğu; koyun, keçi, sığır, inek, köpek, deve, tavşan, deniz memelileri, bufalo, dağ keçisi, ren geyiği ve domuz gibi hayvanların etleri, süt ve idrar gibi vücut sıvıları, pastörize edilmemiş enfekte süt ürünleri veya enfekte olmuş hayvanın gebelik materyali ile bulaşması sonucunda, yaş ve cinsiyet farkı gözetmeyen, kliniği hastadan hastaya ve yaş grubuna göre farklılık göstermekle birlikte, genellikle klinikte gece terlemesi, titreme ile yükselen ateş, kas ve büyük eklem ağrılarının görüldüğü, birçok organ ve sistemi tutabilen, farklı klinik tablolarla karakterize bir zoonozdur (1-5).

Kontamine gıdalar ve mesleki maruz kalma, insanlar için bruselloz enfeksiyonunun başlıca riskleridir. Pastörize edilmemiş inek, koyun, keçi veya deve sütü, krema ve peynir gibi süt ürünlerinin tüketimi enfeksiyonun ana yolu olarak kabul edilmektedir. Enfekte hayvanların etlerinin de az pişirildiğinde ayrıca enfeksiyon kaynağı olabileceği düşünülmektedir (3,6,7). Aynı zamanda kesim anında hasta görünen hayvanların etlerinin tüketilmemesi gerektiği belirtilmiştir (7). Fakat et ürünleri genel olarak pişirilerek tüketildiği için, çiğ tüketilmediği için ve kas dokularındaki bakteri sayısı düşüklüğünden nadiren enfeksiyonun kaynağı olabilir (8,9). Enfeksiyon ayrıca kontamine toz veya aerosollerin solunması ve deri lezyonları, müköz membranlar veya konjunktiva aracılığı ile de bulaşabilmektedir (3,8).

Brusella etkenleri, respiratuvar yol ile maruz kalındığında yüksek enfeksiyöz olarak kabul edilirken, inhalasyon enfeksiyonun temel yollarından değildir. Fakat çiftlik çalışanları, veteriner hekimler ve et paketleme işinde çalışanları içeren bazı spesifik meslek grupları yüksek riskli olarak kabul edilir. Brusella türleri laboratuvarında bulaşan en yaygın patojen olarak değerlendirilmekte ve bütün laboratuvar ilişkili enfeksiyonların %2'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir (10). Özellikle doğum dönemlerinde enfekte hayvanların bakımı sırasında da enfeksiyonun bulaşabileceği belirtilmiştir (6).

İnsanlarda bruselloz, zayıf düşürücü bir ateş ile seyreden Dalgalı ateş, Akdeniz ateşi ve Malta ateşi olarak da bilinmektedir (4,9,11). Ailesel akdeniz ateşi, brusellozu

tanımlayan Akdeniz ateşi ile karıştırılmamalıdır (9). Brusella türleri, aerosol yolla yayılabildikleri için biyoterör ajanı olarak kabul edilmektedir. İnsanlar için brusella bakterilerine karşı geliştirilmiş aşı bulunmamaktadır (3,5).

1.1.1. Tarihçe

Bruselloz ilk defa Milattan önce 450 yıllarında Hipokrat tarafından “Humma” olarak tanımlanmıştır. Bruselloz olarak bilinen hastalık ise ilk defa Malta’da 1850 yıllarında farkedilmiştir. Hastalık, Kırım savaşı sonrası Malta adasında hizmet veren Britanyalı tabip subayların dikkatini çekmiştir. Bruselloz hastalığının ilk kayıtlı hastalık tarifi Marston tarafından 1859 yılında yapılmıştır. Marston, Tifoid ateşin hastalık tablosunu tanımlamış ve bruselloz olarak bilinen Dalgali ateşi, tifoid ateşten ayırmıştır (12,13). Böylelikle brusellozun ilk uygun tarifi 1861 yılında, Kırım savaşı sırasında Malta adasında İngiliz ordusunda cerrah olan Martson tarafından yapılmıştır. Martson hastalığı “farklı bir ateş nedeni” olarak tanımlanmıştır. Etken ajan 1886 yılında David Bruce tarafından bu hastalığa yakalanmış ve bundan dolayı ölmüş olan hastaların dalak pulpasından izole edilmiş ve “*Micrococcus melitensis*” olarak isimlendirilmiş, 1918 yılında keşfeden kişinin adına ithafen “*Brusella melitensis*” olarak adlandırılmıştır (12).

M.L. Hughes 1897 yılında hastalığı Malta humması ve Dalgali humma olarak isimlendirmiş olup aynı dönemlerde Danimarkalı veteriner hekim Bernard Bang düşük yapmış sığırların atıklarından bakteriyi izole etmeyi başarmış ve düşüğe neden olan bu bakteriye “*Bacillus abortus*” ismini vermiştir. Bruselloza yakalanmış hastaların ve aşılanmış hayvanların kanlarında *B. melitensis*’e karşı aglütininlerin olduğunu kanıtlayan Wright, aynı zamanda hastalığın tanısının konmasında kullanılan yöntemlerden olan serum aglütinasyon testini de gerçekleştirmiştir. Zammit 1905’de Malta’da bruselloz rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş olup, o dönemde pastörize edilmemiş keçi sütünün kullanımını engelleyerek ordu mensuplarında görülen brusella enfeksiyonunda ve ölümlerde hızlı bir düşüş sağlamıştır (1,14,15).

İngiliz gözlemciler 1994 yılında sahile vurmuş deniz memelilerinin ölümlerinden, Amerikalılar ise daha önce tanımlanmamış olan bir brusella organizmasını yunuslardan izole etmiş olup, “*Brusella maris*” olarak adlandırmışlardır (16).

Ülkemizde ise 1915 yılında ilk kez Kuleli Hastanesinde bir hastada Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından *B. melitensis*, 1931 yılında Zühtü Berke sığırlardan; 1943 yılında Golem, 1944 yılında ise Köylüoğlu ve Aktan koyun ve keçilerden brucella cinsi bakterileri bulmuşlardır (17).

1.1.2. Etkenin mikrobiyolojik özellikleri

Brucella bakterilerinin yakın zamanda farklı hayvan türlerinden ve çevre şartlarından ortaya konmasını takiben brucella cinsine ait 11 brucella türü tanımlanmıştır (18). Bunlardan 6 tanesi; *B.abortus*, *B.melitensis*, *B.suis*, *B.ovis*, *B.neotomae* ve *B.canis* klasik tür olarak bilinmektedir. 6 klasik türün 5 tanesi bir veya daha fazla hayvan konakçısında enfeksiyon oluşturabilir ve klinik semptomlara neden olabilir. Bunlardan 4 tanesi patojenitelerine göre sıralanmış olarak (*B.melitensis*, *B.suis*, *B.abortus* ve *B.canis*) insanlarda hastalık oluşturur (4,9,10). Brucella türlerinin başlıca tercih ettikleri konakçılar ve insanlar için patojenite seviyeleri Tablo 1’de gösterilmiştir (11,18).

Tablo 1. Brucella türleri, biyotipleri tercih edilen konakçılar ve insan için patojeniteleri

Tür	Biyotip	Tercih edilen konakçılar	İnsan için patojenitesi
<i>B. melitensis</i>	1-3	Keçi, koyun	Yüksek
<i>B.abortus</i>	1-6	Sığır	Yüksek
<i>B.suis</i>	1-3	Domuz	Yüksek
	2	Yaban Domuzu, Yaban Tavşanı	Yok
	4	Ren geyiği	Yüksek
	5	Rodent	Yok
<i>B.neotomae</i>	-	Çöl faresi (<i>Neotomalepida</i> Thomas), Radlar	Yok
<i>B.ovis</i>	-	Koç	Yok
<i>B.canis</i>	-	Köpek	Orta Derece
<i>B.ceti</i>	-	Deniz memelileri	Bilinmiyor
<i>B.pinnipedialis</i>	-	Yüzgeç ayaklılar	Bilinmiyor
<i>B.microti</i>	-	Toprak, Tarla faresi, Tilki	Bilinmiyor
<i>B.inopinata</i>	-	Bilinmiyor	Yüksek
<i>B.papionis</i>	-	Bilinmiyor	Bilinmiyor

1.1.2.1. Morfoloji, boyanma ve biyokimyasal özellikleri

Brucella cinsi bakteriler: hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, 0.5-0.7 µm eninde, 0.6-1.5 µm boyunda, intrasellüler yerleşimli, fakültatif hücre içi gram negatif

kokobasillerdir (1). Küçük oldukları için moleküler hareketleri nedeni ile yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Tek olarak az görülürler, sıklıkla ikili kısa zincirler veya küçük kümeler halinde bulunurlar. S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda organizmadan yeni ayrıldıkları dönemde kapsül gösterilebilir, yapılan pasajlarda ve R koloni şekillerinde bu kapsüllerinin kaybolmaktadır (15,19).

Zorunlu aerobik bakterilerdir. *B. abortus* ve *B. suis*'in birçok biyovarı mikroaerofil olup özellikle ilk izolasyonlarında üreyebilmek için % 10 CO₂ bulunan ortama gereksinim duyarlar. Organik kükürtlü bileşikler parçalayabilirler ve bunun sonucunda sülfür içeren aminoasitlerden H₂S oluşturup bunu taşıyabilirler. Bu özellikleri türler ve biyovaryolar arasında farklılıklar gösterip birbirlerinden ayırt edilme işleminde kullanılmaktadır (1,2).

Brusella bakterilerinin bazı boyalar ile olan ilişkilerinde de ayrılıklar görülebilmektedir (2,20). İnsanda enfeksiyona neden olan brusella suşlarını ayıran bazı özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İnsanda enfeksiyon yapan brusella suşlarını ayıran özellikler

TEST	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. canis</i>
Bazik fuksin	Dirençli	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
Thionin	Duyarlı	Dirençli	Dirençli	Dirençli
Üre hidrolizi	>90 dakika	>90 dakika	<90 dakika	<90 dakika
H₂S oluşumu	2-5 gün	Yok	1-6 gün	Yok
CO₂ gereksinimi	+/-	--	-	-

Gerçek asit-fast olmadıkları halde zayıf asitlerle dekolorizasyona dirençli olduklarından modifiye Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile kırmızı renkte boyanırlar. Kùltürlerinde tek tek rastlanmasına karşın dokulardan yapılan imprintlerde kümeler halinde görülürler. Bipolar boyanma özelliği göstermezler (21).

1.1.2.2. Kùltür özellikleri

Brusella türleri hücre içi ortamda yaşadıkları için beslenme gereksinimleri karmaşıktır. İlk izolasyonda kompleks besiyerlerinin kullanılması gerekir. Et özeti, triptoz gibi kompleks peptonlu, glikoz ve tuz içeren besiyerlerinde iyi ürerler. Genellikle ilk izolasyonda geç ürerler. Üremeleri için besiyerlerine tiamin, niasin, biotin, nikotinik asit ve serum eklemek gerekir. Optimal üreme ısısı 37°C olup, 10-

40°C’de de üreyebilirler. Optimal pH 6.7-7.4’tür (16,23,24). Bazı türler (*B. abortus* ile *B. Suis*’in birçok biyovarı) üreyebilmek için CO₂’ye gereksinim duyarlar (22). Brusella bakterileri kan ve çikolata agar içeren vasatlarda üreyebilmektedirler; ancak replikasyonu in vitro olarak çok yavaş olmaktadır. Bundan dolayı klinik şüphe olduğu zaman kültürlerin 21 gün ya da daha uzun bekletilmesi gerekmektedir (15).

1.1.2.3. Biyokimyasal özellikleri

Zorunlu aerob olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. Bazı kökenler (*B. abortus* ile *B. suis*’in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO₂’ye gereksinim duyarlar. Metabolizma oksidatifdir ve enerjilerini aminoasitlerden ve karbonhidratlardan sağlarlar. Özellikle ilk izolasyonda üreme için aminoasitler, tiamin, biotin, nikotinamid ve pantotenik asit içeren kompleks besiyerlerine gereksinim duyar. Demir ve mangenez gibi bazı eser elementler üremeleri için gereklidir. Demir, sekestrasyonda kullanılan siderefor ve depolama görevi olan bakterioferritin için gereklidir. Tüm suşlar katalaz bazı suşlar ise oksidaz pozitifdir. Birçok suş nitrat redüktaz üretmektedir. Dolayısı ile nitratları nitritlere indirirler. Sülfür içeren aminoasitlerden H₂S oluşturma özelliği türler ve biyovaryolar arasında farklılıklar gösterir ve birbirlerinden ayırt edilme işleminde kullanılmaktadır. Proteolitik aktiviteleri zayıftır, jelatini eritemezler veya eritrositlerde hemoliz yapamazlar. *B. suis* ve *B. canis* yüksek üreaz aktivitesine sahip olmasına karşın diğer türlerin bazılarında üreaz aktivitesi zayıftır veya *B. ovis* gibi üreaz aktivitesi hiç yoktur. (14,23-25).

1.1.2.4. Dirençlilikleri

Brusella bakterileri ısıya, iyonizan radyasyona, dezenfektanlara ve pastörizasyona oldukça duyarlıdır ve 60°C’de 10 dakikada ölürken, %0.1 fenolde 15 dakikada ölmektedirler. Sterilizasyondan emin olmak için 85°C gerekir (23). Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Hayvan etinde 3 ay, suda 2 ay, süt içinde 17 gün, tereyağında 142 gün, insan idrarında en az 7 gün, çeşme suyunda 8°C de 57 gün, 25°C de ise 10 gün canlılığını koruduğu, toprakta 10 haftadan, gübrede 2 yıldan, 4-8°C’de saklanan keçi peynirinde ise soğukta 6 aydan daha uzun süre canlılığını koruyabildiği gösterilmiştir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, enfekte

çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 tuz içeren salamura peynirde ise 1 ay yaşamlarını sürdürebildikleri gösterilmiş olup bu nedenle de salamura peynirlerin üzerinde yapıldıkları tarih yazılmalıdır. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği, yoğurtta ise asiditesi yüksek olduğu için bu ürünler ile brusella hastalığı bulaşmamaktadır. (14,23,25).

1.1.2.5. Antijenik yapıları

Somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri ve dış membran proteinleri hariç brusella bakterilerinin antijenik yapıları ortaktır (26,27). Brusella bakterilerinde jel difüzyon ve aglütinin absorpsiyon tekniği ile somatik A ve M ile L zarf antijeni gösterilmiştir. Daha çok *B. abortus*'ta olan L antijeni; organizmadan yeni ayrılan bakterilerde var olup onların immün serumlarla aglütinasyonuna engel olmakta ancak 100°C'de 30 dakika ısıtıldıktan sonra ortadan kalkmaktadır. Bu özelliği ile Salmonellalardaki Vi antijenine benzemektedir (15,28). *B. abortus* ve *B. suis*'te A antijeni fazla, M antijeni az *B. melitensis*'te ise M antijeni fazla A antijeni az miktardadır. Bu miktarlar oran olarak ifade edildiğinde *B.abortus* ve *B. suis*'te A'nın M'ye oranı 20/1 iken, *B. melitensis*'de bu oran 1/20 dir. Görüleceği gibi serolojik metodlar ile *B.melitensis*'i *B. abortus* ve *B. suis*'den ayırmak mümkün olmakta fakat *B. abortus*'u *B. suis*'den ayırt etmek olası görülmemektedir (23).

Brusella spp. ile *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella Kaufmann-White* grup N, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis* gibi bakteriler arasında çapraz reaksiyonların sebebi bu bakterilerin LPS tabakalarındaki N-formil perosaminlerin birbirine olan benzerlikleridir (29).

Brusella türlerinin diğer önemli virülans faktörleri dış membran proteinleri grup 1 (88-94 kDa), grup 2 (35-40 kDa) ve grup 3 (25-30 kDa) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Grup 2 proteinleri aynı zamanda porin proteinleri olarak da bilinmektedir. Brusella türlerinin dış membranı fosfotidilkolinden zengindir. Bu özellik nedeni ile bakterinin LPS tabakasının polimiksin gibi antibiyotiklere bağlanamadığı ve dolayısı ile söz konusu antibiyotiklere karşı bakteride direnç geliştiği ileri sürülmektedir (30).

Dış membran proteini grup 2, porin protein profillerinin brucella türlerini sınıflandırmada kullanılabileceği bildirilmektedir. Brucella bakterisinin Tiyonin boyasına duyarlı olmasından dolayı Tiyonin ile boyanma özelliği Brucella bakterilerinin tür ve biyotip tanısında kullanılan birkaç testten biridir. Tiyonin minimum 0.7nm çapında partiküller içeren hidrofilik bir boyadır. Porin kanallarının bu boyanın penetrasyonunda başlıca rol oynadığı ileri sürülmektedir. Tiyonin varlığında üreme kabiliyetinin olmayışının dış membran proteini grup 2 geninden 108 bp'lik bir segmentin delesyonuna bağlanmaktadır. Bruselloza bağlı etkin koruyucu bağışıklığın ortaya çıkmasında CD4 yardımcı T lenfositleri ve CD8 sitotoksik T lenfositlerinin efektör hücreler olarak rol aldıkları, hücresel ve humoral bağışıklığın birlikte rol oynadığı görüşü hakimdir (31).

Hücresel bağışıklıkta ve bunun bir göstergesi olan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında başlıca dış membran proteinlerinin, Humoral bağışıklıkta ise LPS antijenlerinin rol oynadığı belirtilmektedir (32).

1.1.3. Epidemiyoloji

Bruselloz mortalitesinin düşük olmasına rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde hem insanlarda hem de hayvanlarda morbiditesinin yüksek olması ve gıda güvenliğini doğrudan etkilemesinden dolayı önemli bir ekonomik kayıp nedeni ve halk sağlığı sorunudur (33,34).

B. melitensis'in neden olduğu bruselloz tüm dünyada insanlarda en fazla görülen zoonozdur. Dünyada her yıl yaklaşık yarım milyon insanın bruselloza yakalandığı bildirilse de, bundan 10-20 kat kadar fazla brucella bulaşmış insan olduğu tahmin edilmektedir (35). Yanlış tanı, bildirim azlığı, veteriner ve halk sağlığı birimleri arasında iyi bilgi aktarımının olmaması gibi sebeplerden dolayı, hastalığın gerçek insidansı bilinmemektedir. İnsidans ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye göre farklılık göstermektedir. Türler arasında da değişkenlik söz konusu olmakla beraber Dünyada en sık rastlanan aktif bruselloz etkeni *B. melitensis*'tir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa'da *B. abortus*, Latin Amerika ve Akdeniz ülkelerinde ise *B. melitensis* daha yaygın görülen türlerdir. Hastalığın en fazla endemik olduğu yerler ise Akdeniz havzası ülkeleri, Basra körfezi, Hindistan, Meksika, Güney Amerika'nın bir kısmıdır

(36). Bruselloz için sürekli değişen epidemiyolojik değişimin en önemli nedenleri arasında büyük oranda artan seyahatler, değişen hijyen koşulları, sosyoekonomik değişiklikler, politik nedenler ve illegal ithalat sayılabilir (37). Endemik bölgelerde mevsimsel değişikliklerin görülme sıklığını etkilediği görülmüştür. İlkbahar ve yaz aylarında artış gösterdiği, sonbahar ve kış aylarında ise insidansın azaldığı saptanmıştır (38).

Türkiye bruselloz açısından endemik bir ülkedir. Türkiye’de çok merkezli bir seroprevalans çalışmasında normal popülasyonda %1.8 oranında, yüksek risk grubunda ise (veteriner, hayvan bakıcıları vb) %6 oranda brusellaya karşı antikor saptanmıştır (47,52). Olgular özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yoğunlaşmaktadır. Ülkemizde hasta sayısı gittikçe azalmasına rağmen, kontrol altına alınamamıştır (34,39).

Sağlık Bakanlığı’nın 2005 yılı verilerine göre bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray’dır (40).

Güneydoğu Anadolu bölgesi bruselloz olguları bakımından ilk sırada yer alırken İç Anadolu bölgesi ikinci sırada yer almaktadır. Bunları Doğu Anadolu bölgesi, Akdeniz bölgesi, Ege bölgesi ve Marmara bölgesi takip etmektedir (41). Sağlık Bakanlığı verilerine göre hastalık prevalansı 2009 yılında % 0.13 iken, 2011 yılında % 0.096 olarak bildirilmiştir. Bruselloz ülkemizde hayvanlar arasında oldukça yaygın bir hastalıktır. Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu’da Diyarbakır, Batman ve Urfa çevresindeki hayvanlarda daha yaygındır. Kırsal bölgelerde daha çok *B. melitensis* türü enfeksiyona neden olurken, büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* enfeksiyonuna rastlanır (2).

İnsanlardaki hastalık çoğunlukla çiftlik hayvanlarındaki hastalık ile bağlantılıdır. Bunun yanında bruselloz, laboratuvarından kazanılan enfeksiyonlar arasında en sık gözlenenidir (22). Bruselloz epidemiyolojisinde yabani hayvanların ise rolü halen netlik kazanmamıştır. Brusella türlerine göre önemli rezervuar görevi gören hayvanlar ve brusella türlerinin insanlarda enfeksiyon yapma sıklığı Tablo 2’de gösterilmiştir. Brusella türlerinden; *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* ve nadiren de *B. canis* insanlarda hastalığa neden olur. Bu türler içerisinde en virülan olanı *B. melitensis*’tir (39,42).

Bruselloz, gelişmiş ülkelerde erken teşhis ve hayvanlardaki kontrol programları ile kontrol altında tutulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde çiftlik hayvanlarında brusellozun eradikasyonu konusunda büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Dünya genelinde 17 ülke brusellayı eradike ettiklerini bildirmiştir. Dünyanın pek çok bölgesinde büyük baş hayvanlarda bruselloz eradikasyonu için çaba harcanmış ve Avustralya, Yeni Zelanda, Bulgaristan, Kanada, Kıbrıs, İngiltere (Kanal ülkeleri dahil), Japonya, Lüksemburg, Romanya, İskandinav ülkeleri, İsviçre, Çek ve Slovak cumhuriyetlerinde sığır popülasyonunda eradike edilmiştir (25).

1.1.4. Patogenez

Brusella cinsinin üyeleri, konaklarına fazlasıyla iyi adapte olmuş, insan ve hayvanlar için patojen bakteriler olarak görülmektedir (8,43). Klasik açıklama mikroorganizmayı fakültatif intraselüler bir bakteri olarak tanımlamaktadır. Fakat Gorvela ve Moreno'ya göre Brusella bakterisi intraselüler - fakültatif ekstraselüler olarak tanımlanmıştır. Bu bağlamda, Brusella için öncelikli uygun ortamın konak hücre içi şartlarının olduğu ortamlar olarak tanımlanmıştır (43,44).

Brusella bakterileri, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlarca fagosit edilirler. Brusella bakterileri fagolizozomlar içinde öldürülmeye dirençlidirler ve apoptozisi inhibe ederek replike olduktan sonra bölgesel lenf bezlerine (mezenterik, aksiller, servikal, supraklavikular) geçerek ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yaparlar. Brusella bakterileri bölgesel lenf bezlerinde ilk üremelerini gerçekleştirdikten sonra hematogen yolla karaciğer, dalak, kemik iliği gibi RES organları başta olmak üzere testis, over, santral sinir sistemi, kalp ve böbrek gibi birçok organa yayılım gösterebilirler (33).

Brusella türleri hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri enfekte eder. Brusella bakterisinin diğer çoğu bakteride olan ekzotoksin veya endotoksin gibi klasik virulans faktörleri yoktur ve bakteri LPS'lerinin patojeniteleri farklılık göstermektedir (33,45,46).

Brusella enfeksiyonunda hücresel immün sistemle beraber humoral immün sistem de aktive olmaktadır. Humoral antikorlar brusella enfeksiyonuna karşı koruyucu

olmakla beraber, esas olarak hücresel immün sistem iyileşmede rol oynamaktadır. Brusellozda başta İmmünglobulin M (IgM) antikorları artarken, ikinci haftada İmmünglobulin G (IgG) antikorlarında artış izlenir. Tedavi sonrası IgG antikorlarındaki düşüş IgM antikorlarına göre çok daha hızlıdır. Bazı olgularda IgM antikorları aktif enfeksiyon olmamasına rağmen aylar ve yıllarca düşük titrede pozitif kalabilir ve relaps sırasında IgG tipi antikorlarda yeniden artış saptanır (33,45).

Brusella intrasellüler yerleşim göstererek fagositik mekanizmalara dirençli bir patojen olduğu için yerleştiği yerde etrafı epitel, plazma ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlara neden olabilir. Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde granülomlar, brusellozdaki tipik histopatolojik görünümü oluşturur. Granülom gelişimi *B. abortus* enfeksiyonları için daha tipiktir. *B. melitensis* enfeksiyonlarında ise granülomlar daha küçük gözlenir. Granülomlar kalsifikasyon ve fibrozis ile iyileşir. *B. suis* enfeksiyonunda eklemlerde ve dalakta kronik apse formasyonu izlenebilir (33,45,47).

İnsan brusellozunda oluşan immün yanıtta makrofajlar tak başına rol almamaktadır. Brusella ile enfekte olmuş monositler T hücrelerini aktive ederek TNF- α ve IFN- γ üretimini aktive ederler. Bunun sonucunda bakterinin makrofajlar içerisinde replikasyonu önlenir. Bu hücreler enfeksiyona erken yanıtta etkili bir şekilde yer alırlar. Bu nedenle enfeksiyonun kronikleşmesinde ve eliminasyonunda makrofaj ve T hücrelerinin rolü vardır (45). Yapılan bazı çalışmalarda aktif brusellozda, TNF- α ve IFN gibi sitokinlerin hücre düzeylerinde artış izlenmiş ve brusellozun takibinde kullanılan serolojik yöntemlerden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) artışı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. IL-12 ise esas olarak IFN- γ üretiminin kontrolünü sağlaması ile bruselloz patogenezinde rol alır (48,49).

Brusella bakterisi büyük eklem ve vertebraları da tutarak buralarda bir takım patolojik değişikliğe neden olur. En sık tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilite daha çok yaşlılarda rastlanır ve paraspinal apse gelişebilir (33,50-52). Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli cilt döküntülerinin immünkomplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda Anti-nükleer antikor (ANA) veya Romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (51-53). Hayvanların plasenta ve diğer gebelik materyallerinde bulunan eritriol, brusella için

karbonhidrat kaynağı olup, gebe hayvanların duyarlı olmasını sağlamaktadır. İnsan plasentasında eritritol olmadığından brucelloza bağlı *abortus* görülmemektedir (54,55).

1.1.5. Klinik belirti ve bulgular

Brucelloz vücutta herhangi bir organ tutulumu ile seyredebileceği gibi birçok sistemin tutulabileceği sistemik bir hastalık olup çok geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Genelde semptomlar nonspesifiktir. Yaklaşık 2-4 haftalık inkübasyon (bu süre 1 haftadan 3 aya kadar değişebilir) periyodunu takiben akut hastalık semptomları ortaya çıkar (3,39). Fokal tutulum akut formun bir komplikasyonu olabileceği gibi, kronik brucellozun klinik bir formu da olabilir (28,56).

Brucellozda genellikle hastalığa özgü bir semptom görülmemektedir. Klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik olabilir. Akut brucellozda genellikle halsizlik, baş ağrısı, terleme ve yüksek ateş görülür. Yoğun terleme, üşüme, ateş ve zayıflama vakaların %90'ından fazlasında görülürken yine bu hastalarda kilo kaybı, miyalji, artralji ve sırt ağrısı görülebilmektedir (28,45,57).

Ateş, brucellozda en sık görülen semptom olup, spesifik bir karakter taşımamaktadır. Genellikle diurnal değişim gösterip ondülan tarzda olmaktadır. Öğleden sonra ve akşamları daha yüksek seyrederken, sabah saatlerinde ise normal seviyelere iner. Ateş genellikle 37.8-40°C arasında seyreder (2,14). Hastalarda genellikle yorgunluk ve halsizlik bulguları ile birlikte intermittan veya remittan ateş olur. Ateş üşüme, titreme ile 40-41°C'ye kadar yükselebilir. Ateş genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C'ye kadar iner. Üç-beş günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateşin tekrar yükseldiği görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, brucelloz için tipik ondülan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondülan ateşe sık rastlanmamaktadır. Brucellozda ateş genellikle remittan veya intermittan olarak seyreder (40). Fizik muayenede, hastalarda %10-20 oranında lenfadenopati (LAP), %20-30 oranında da hepatomegali ve splenomegali izlenebilir. Belirli bir organ tutulumu ön planda ise brucelloz fokal veya lokalizedir (28).

Hastalık, semptomların süresine göre; akut (8 haftadan kısa), subakut (8-52 hafta) ve kronik (52 haftadan uzun) olarak sınıflandırılmıştır (41,42).

1-Akut form: Bu tipik form olup, semptomlar 8 haftadan kısa sürelidir. Özellikle geceleri yükselen ateş, halsizlik, baş ağrısı özellikle frontal ve temporal bölgelerde, kilo kaybı, artralji, miyalji, kabızlık, iştahsızlık, sırt ağrısı görülebilir. Fizik muayenede ateş (%95), hepatomegali (%20), splenomegali (%20-30), servikoaksiller bölgede lenfadenopati (%12-20) vardır. Hastalarda genellikle lökositoz görülmez. Olguların üçte birinde lökopeni görülür. Bazı olgularda anemi, trombositopeni görülebilir. Sedimentasyon artışı hastaların %25'inde saptanabilir. Bu devrede kan kültüründe izolasyon siktir (28,58).

2- Subakut form (Ondülan tip): Semptomların süresi 8-52 hafta arasındadır. Bu gruba tedavi almamış, yetersiz tedavi almış ya da doğru olmayan tedavi almış hastalar girmektedir. Semptomlar hafif olup artrit daha siktir. Olguların % 60-70'inde görülen artrit, sıklıkla büyük eklemleri nadiren küçük eklemleri tutar. Genç erkek hastalarda orşit ve epididimit görülebilmektedir. Sıklıkla hepatomegali vardır, hematolojik tutulum ve göz tutulumuna akut formdan daha sık rastlanır (25,28,58).

3. Kronik form: Hastaların şikayetlerinin 1 yıldan fazla (52 haftadan uzun) sürdüğü devre olup nüks ve komplikasyonların izlendiği dönemdir. Bu durum çocuklarda erişkinlere göre daha nadir görülmektedir. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla değildir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz kas ağrıları bel - baş ağrısı gibi depresif belirtiler ön plandadır. Oküler hasar (episklerit, üveit) ve spondilit izlenebilir. Bu dönemde bakterinin izolasyonu kemik iliğinden yapılabilir. Ayrıca düşük oranda kan kültüründen de izole edilebilir (28,58).

Tedavi sonrası birkaç ay içinde yeniden ortaya çıkan brusella enfeksiyonları nüks (relaps) ya da reenfeksiyona bağlıdır. Olguların %5'inden fazlasında relaps görülür. Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Genellikle viral bir hastalık veya travma sonrası ortaya çıkar. Relapsın sebebi bakterilerin fagositler içinde, granülomlarda ve süpüratif odaklarda bulunmasıdır. Yüksek ateş ve daha şiddetli semptomlarla seyredebilir ve reenfeksiyondan ayrılması güçtür (45). Asemptomatik veya subklinik bruselloz, genellikle çiftçiler, mezbaşa çalışanları ve veterinerlerde

gözlenir. Olgularda, hastalığa ait semptom ve bulgular görülmeyip, genellikle tesadüfen serolojik tanı testleri ile saptanırlar (25).

1.1.6. Komplikasyonlar

Bruselloz sistemik bir hastalık olup, birçok doku ve organı tutarak farklı klinik tablolara neden olabilmektedir. Spesifik organ tutulumları, fokal veya lokalize hastalık olarak değerlendirilebildiği gibi komplikasyon olarak da adlandırılmaktadır (25). Bunlar;

1.1.6.1. Kas iskelet sistemi bulguları

Brusellozda ateşten sonraki en önemli klinik bulgu eklem ve kas ağrılarıdır. Osteoartikuler tutulum aktif brusellozda en sık görülen komplikasyondur ve vaka serilerinde %10-80 olarak rapor edilmiştir (28). Osteoartikuler brusellozun en sık etkeni *B. melitensis*'dir. Tutulum en sık artrit, spondilit, ekstrapinal osteomyelit, bursit, tenosinovit ve miyosit şeklinde görülmektedir (25). Artrit, genellikle poliartikuler ve gezici özellik gösterir, başlıca büyük eklemleri tutar. Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el, ayak bileklerini tutar. Çocuklarda brusella artrit en sık kalça eklemi tutmaktadır. Brusella sakroileiti genellikle iyi seyirlidir ve komplikasyon bırakmadan antibiyotik tedavisi ile tamamen iyileşme gösterir. Tutulan eklemden şiddetli ve ani başlangıç gösteren veya hafif ve yavaş başlayan ağrı mevcuttur. Tutulan eklemden şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı meydana gelmektedir. Artrit; sinovyal sıvı analizi ile septik artritten ayırt edilemeyen enfeksiyöz artrit şeklinde veya eklem sıvısında mikroorganizmanın bulunmadığı reaktif artrit şeklinde olabilir. Sinovyal membrandan alınan biyopsi örneğinin mikroskopik incelemesinde non-kazeifiye granülom görülebilir ise de genellikle özgül olmayan inflamatuvar değişiklikler görülür. Radyografik incelemede eklem normal görülebilir veya jukstra-artikuler osteopeni bulgusu görülebilir. Kemik sintigrafisinde radyoaktif tutulumda artış saptanabilir (25).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, hareket sistemi bulguları ön plana çıkar. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların nonspesifik olması nedeniyle tanı koymak güçleşir. Hastaların bir kısmı nörotik olduğu düşünülerek

psikiyatri kliniklerine dahi gönderilebilirler. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en siktir. Spontan ağrı dışında hareketle duyarlılık artabilir. Tedaviye başlandıktan sonra kısa süre içinde şikayetler azalır veya kaybolur. Tedavinin tamamlanmadığı veya yeterli dozda uygulanmadığı durumlarda şikayetler tekrar ortaya çıkabilir (59).

Spondilit genellikle hastalığın 1 ve 2. ayında ortaya çıkar, ateşle ilgili değildir. Spondilit brusellozlu hastaların %10-65'inde görülür. Hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet, apseleşmeye neden olabilir. Spondilitle beraber sakroileit, nörobruselloz, genç erişkin hastalarda orşit, epididimit görülebilir. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında görülmektedir. İntervertebral aralıklarda daralma %90 vakada saptanabilir (28,45). Çoğu olguda tutulum monoartikülerdir, hastalarda sıklıkla gece ağrıları ve lasek testi pozitifliği vardır (28,60).

Bruselloz artritinde eklem sıvısı incelendiğinde mononükleer hücrelerde artış vardır ve vakaların yarısında bakteri tespit edilebilmektedir. Bazı hastalarda ise dolaşan immün komplekslere bağlı reaktif postenfeksiyöz spondiloartropati meydana gelebilir. Artrit ve sakroileit akut hastalıkta ve pediatrik hastalarda daha sık görülürken; spondilit, vertebral osteomyelit ve paravertebral apse sıklıkla kronik hastalıkta ve yaşlı hastalarda görülür (28). Çocuklarda brusella artrit en sık kalça eklemine lokalize olmaktadır (61). Kalça artrit olan çocuklar, ağrı ve topallama ile başvururlar. Brusella artritinde diz lokalizasyonuna da sık rastlanmaktadır. Yetişkin ve çocuk hastalarda diz artrit genellikle monoartrit şeklinde izlenmektedir. Kalça eklemine tutulumu diğer eklemlerden daha ciddi bir durum yaratır. Kalça eklemine yıkım, subluksasyon ve femur başında avasküler nekroz gelişebilir (62). Brusellar sakroileit iyi seyirlidir ve sekel bırakmadan antibiyotik tedavisi ile düzelir. Brusellar spondilit çocuklarda oldukça nadir görülse de paraparezi, parapleji, kuadriparezi veya kuadripleji gibi ciddi nörolojik komplikasyonlar olması nedeni ile klinik olarak oldukça önemlidir. Erken dekompresyon cerrahisi, kalıcı nörolojik defisitini önlenmesini sağlayabilmektedir. Ekstraspinal osteomyelit de görülebilmektedir (25).

1.1.6.2. Gastrointestinal sistem bulgular

Brusellozda gastrointestinal semptomlar genellikle hafiftir ve nadiren başvuru şikayeti olabilmektedir. Gastrointestinal semptomlar hastaların %70'inde görülmekte ve iştahsızlık, karın ağrısı, kusma, ishal, kabızlık gibi nonspesifik semptomlar olarak görülebilmektedir. Brusellozda karaciğer tutulumu ile sık karşılaşılır. Akut brusellozda karaciğer enzimlerinde izole bir artış olabileceği gibi, olguların yarısında buna eşlik eden hepatosplenomegali görülebilmektedir. Genelde hepatomegali sağ hipokondriumda yumuşak, hafif duyarlı, düzgün kenarlı ve ağırlı olarak hissedilir. Bu bulgular granülomatöz veya nonspesifik hepatite bağlıdır. Klinik ve biyokimyasal veriler ile olguların %50'sinde, karaciğer biyopsilerinde ise daha yüksek oranlarda karaciğer tutulumu patolojik olarak belirlenmektedir. Ancak brusellozda karaciğer ve dalağın etkilenmesi genelde hafiftir ve tedaviye iyi yanıt vererek erken düzelme sağlanır.

Karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer biyopsisi hepatiti göstermesine karşın normal de olabilir. En sık karşılaşılan laboratuvar bulgular ALT, AST ve alkalin fosfataz (ALP) düzeyinin yükselmesidir (38). Yapılan bir çalışmada serum AST düzeyi %54, ALT düzeyi %36 oranlarında yüksek bulunmuştur (81). Bruselloza bağlı olarak hepatik apse, akut kolesistit, ileit, kolit, spontan peritonit, pankreatit ve mezenterik lenfadenite bağlı gelişen akut batın tabloları da bildirilmiştir (62,63).

1.1.6.3. Hematolojik bulgular

Hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni ve pıhtılaşma anormallikleri görülebilir. Brusellozda lokalize veya jeneralize LAP görülebilir (28,45). Hematolojik anormallikler genellikle geçici olup, antimikrobiyal tedaviden sonra normale dönmektedir (28). Yetişkin hastaların %1'inde ve çocukların %4'ünde brusellaya bağlı trombositopenik purpura tanımlanmıştır. Trombositopeni ağır olabilir ve bazı hastalarda steroid tedavisi veya splenektomiye ihtiyaç duyulabilir (42). Ağır trombositopeni ve koagülasyon anormalliklerine bağlı peteşi, purpura, kanama görülebilir. Trombositopeni kemik iliğinde hemofagositik histiyositler veya antiplatelet antikörleri ile birlikte olabilir. Çok nadiren de olsa dissemine brusellozdaki hematolojik değişikliklerin mekanizmasında hemofagositoz, hipersplenizm, periferik yıkım, kemik

iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immün yıkımın rol aldığı düşünülmektedir. Kemik iliğinde granülom oluşumu çoğu olguda küçük ve belirsiz olarak tespit edilmiştir (64,65).

1.1.6.4. Nörolojik bulgular

Brusellozda santral sinir sisteminin direk tutulumu nadir görülür. Nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Nörobrusellozda sıklıkla görülen klinik tablolar menenjit, ensefalit, meningoensefalit, miyelit, radikülönörit, beyin apsesi, epidural apse, granülom, demiyelizan ve meningovasküler sendromlar olarak karşımıza çıkar (25).

Çocuklarda nörobruselloz belirtileri değişkendir. Depresyon ve dikkat kaybı sık karşılaşılan şikayetlerdir. Bruselloz şüphesi taşıyan her hastada menenjit belirtileri, davranış veya psikolojik bozukluklar, periferik sinir sisteminde anormallikler görüldüğünde nörobruselloz akla gelmelidir. Tanı ve tedavide gecikme hidrocefali, beyin atrofisi, yineleyen nöbetler, nöromotor beceride azalma gibi kalıcı morbiditelere neden olabilir. Başlangıç ani ya da yavaş olabilir. Ateş veya diğer sistemik belirtiler olmadan da nörobruselloz tek belirti olabileceği gibi hastalığın herhangi bir döneminde veya belirgin iyileşmeden sonra da ortaya çıkabilir. Çocuklarda nörobruselloz en sık menenjit ve meningoensefalit olmak üzere beyin apsesi, serebellar ataksi, miyelit, radikülit, Guillain-Barre Sendromu, kranial ya da periferik sinir paralizi şeklinde geniş bir klinik dağılım gösterebilir. Ateş, baş ağrısı, kusma, konvülsiyon, ense sertliği, reflekslerde artma, papil ödemi, letarji, psişik durumda bozulma, mental dikkatsizlik, okul başarısının gerilemesi ve davranış bozuklukları görülebilmektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları diğer bakteriyel menenjit vakaları ile benzerdir. BOS analizinde lenfositik pleositoz, protein artışı ve düşük veya normal glukoz seviyeleri izlenir. Gram boyama çoğunlukla negatiftir ve olguların 1/4'ünden azında kültür pozitifliği vardır. Tanı genellikle BOS'ta spesifik antikorların saptanması ile konur. Brusella menenjiti tanısı, serolojik testlerle desteklenir. Kan veya BOS kültürlerinin sonuçlarının beklenmesi, tedaviyi geciktirebilir ve ağır nörolojik sekellerin gelişmesine neden olabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hayati önem taşımaktadır. Kalıcı nörolojik hasarlar oluşabilmekle beraber nörobrusellozun tedaviye cevabı genellikle iyidir (25).

1.1.6.5. Genitoüriner sistem bulguları

Çocuklarda bruselloza bağlı genitoüriner sistem tutulumuna nadir rastlanır. Erkeklerde tek taraflı epididimoorşit en sık görülen formdur ve idrar sedimenti genellikle normaldir. Genellikle testiküler ağrı ve şişlik ani başlangıç gösterir. Epididim genellikle şiş ve hassastır. Apse formasyonu ile birlikte süpürasyon meydana gelebilir. Tedavisi geciken olgularda testiküler atrofi oluşabilir. Kadınlarda genitoüriner tutulum erkeklere göre daha az oranda görülmekte ve klinikte daha çok salpenjit ve servisit şeklinde komplikasyonlara neden olmaktadır (10). Nadir olarak idrar yolu enfeksiyonu, intertisyel nefrit, glomerülonefrit, sistit, prostatit, piyelonefrit, renal apse ve immünglobulin A (IgA) nefropatisi gibi komplikasyonlara neden olduğu da yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (25).

1.1.6.6. Solunum sistemi bulguları

Bruselloz akciğerleri nadiren tutan sistemik bir enfeksiyondur (66-68). Tek başına solunum sistemi anormalliği ya da subakut sistemik hastalığın bir parçası olarak görülebilir. Bulaşma yollarından biri inhalasyon olmasına rağmen akciğer tutulumu nadirdir. İnhalasyon yoluyla karşılaşma dışında bakteriyemi sonucunda da bakterinin akciğerlere ulaşması ile solunum sistemi bulguları görülebilir. Solunum sistemi bulguları akut veya kronik olabilir ve olguların %15-25'inde görülür (66). Kuru öksürük olguların %10-33'ünde tanımlanmıştır. Akciğer tutulumu grip benzeri tablo, bronşit, bronkopnömoni, plevral efüzyon, apse, pulmoner nodüller ve hiler lenfadenopati şeklinde görülebilir. Akciğer tutulumunda en sık görülen semptom genellikle nonproduktif öksürüktür (69). Akciğer grafisinde anormalliği olan brusellozlu hastaların yarısından daha azında semptomlar solunum yolları ile ilgilidir (70). Ampiyem, plevral efüzyon, interstisyel pnömoni, hiler ve paratrakeal lenfadenopati ve pnömotoraks da nadiren bildirilen tutulum şekilleridir. Radyolojik bulgular genellikle subakut ve kronik brusellozda görülürken, sıklıkla tedavinin süresinin yetersizliğine bağlanır. Radyolojik anormallikler brusellozlu hastaların %1-16'sında bildirilmiştir ve çoğu olgu sunumu şeklindedir (71). Lober pnömoni oldukça nadir görülmekte ve *B. melitensis*'in endemik olduğu bölgelerde atipik pnömoni olarak yanlış tanı alabilmektedir (69).

1.1.6.7. Deri bulguları

Deri lezyonları brusellozlu hastaların % 5-10'unda görülmekte olup genellikle döküntü, papül, ülser, peteşi, purpura, vaskülit, granülomatöz cilt vaskülit, eritema nodosum şeklinde karşımıza çıkabilen lezyonlardır. Kontak dermatit enfekte hayvanla teması olan veterinerlerde sık görülür. Brusellozda deri tutulumu nadir görülen bir klinik tablodur. Özellikle de sadece ateş yüksekliği ve deri döküntüsü yakınması ile başvuran hastalarda, tanılardan biri olarak akla getirilemeyebilir. Brusellozda deri lezyonlarının oluşmasında, *B.melitensis*'in direkt hematojen yayılımı sonucu salınan endotoksinler, nötrofil yanıtı, hipersensivite reaksiyonu, makrofajlar ve immün kompleks birikiminin rolü olabileceği bildirilmiştir (72).

1.1.6.8. Kulak burun boğaz bulguları

Brusellozda işitme kaybı gelişebilir. İşitme kaybına brusella mikroorganizmasına karşı oluşan immün yanıt sonucu oluşan nöral doku inflamasyonu veya serebral inflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla sensorinöral işitme kaybı görülse de nadiren karma tip işitme kaybı da oluşabilir. İşitme kaybı genellikle tedavi ile düzelir, kalıcı sağırılık nadirdir. Ayrıca bruselloz hastalarında tinnitus ve vertigo gibi komplikasyonlar da görülmektedir (45).

1.1.6.9. Oküler bulgular

Brusella hastalarında göz tutulumları; üveit, optik nörit, papil ödemi, korneal tutulum, kronik iridosiklit ve koroidit olarak bildirilmiştir. Dolaşan immün komplekslere bağlı olarak üveit gelişebilir ve nonenfeksiyözdür. Üveit topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt vermektedir. Yapılan bir çalışmada 147 brusellozlu hastanın; 38 hastada (%26) oküler komplikasyon saptadıklarını; 26 hastada (%17.7) konjonktivit, 6 hastada (%4.1) anterior üveit, 1 hastada (%0.7) posterior üveit, 2 hastada (%1.4) dakriyoadenit ve 3 hastada (%2.1) episklerit belirlendiği rapor edilmiştir (73).

1.1.7. Tanı

Tanı hastanın anamnezi, fizik muayenesi, radyolojik bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek konulmaktadır. Kesin tanı mikrobiyolojik yöntemlerle kültürde etkenin gösterilmesi sonucu konur. Brusella cinsi bakterilerin hücre içinde yaşaması ve replike olması, spesifik klinik belirtilerinin olmaması nedeniyle her türlü hastalığı taklit etmesi, bakteri izolasyonundaki güçlükler, hastalığın klinik ve serolojik tanısındaki zorluklar tanı koymada ki olumsuz faktörler arasında sayılmaktadır. Rutin laboratuvar tetkiklerinde; anemi, lökopeni, lenfomonositoz, trombositopeni, hemolitik anemi, yaygın intravasküler koagülasyon, pansitopeni gözlenebilmektedir. ESH ortalama olarak 35-40 mm/saat'tir. Biyokimyasal tetkiklerde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler saptanabilir. Hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde idrarda albüminüri, ürobilinojen artışı görülebilir (14).

Kültürde yavaş üremesi veya her zaman üreme olmaması nedeni ile tanı serumda yüksek antikör düzeylerinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Serolojik olarak en sık kullanılan yöntem serum aglütinasyon testidir (Wright testi). Akut enfeksiyon için serum aglütinasyon titresinin 1/160 veya üzerinde olması yeterlidir. Kesin tanı etkenin kültürde üretilmesi ile konulmaktadır (1).

1.1.7.1. Direk tanı yöntemleri

1.1.7.1.1. Gram boyama

Materyalden yapılacak gram boyama örneklerdeki organizma sayısının azlığı nedeni ile kullanımı sınırlıdır (74).

1.1.7.1.2. Kültür

Brusellozda kesin tanı, etkenin kan, kemik iliği veya diğer dokulardan izole edilmesi ile konur. Brusella kültürü yönünden incelenebilecek örnekler en sık kan ve kemik iliği, daha az olarak da dalak ve karaciğer biyopsileri, apse materyali, lenf bezi ponksiyonu, BOS, eklem, periton ve perikard sıvıları ve idrar örnekleri olarak sayılabilir. Kültür için alınan bakteriyolojik örneklerin en geç 2 saat içerisinde uygun besiyerlerine ekilmeleri gerekmektedir, ekimler eğer hemen yapılamayacaksa 4-

10°C’de saklanıp en hızlı sürede işleme alınması gerekmektedir. Ekimler için sıvı, katı ve seçici besiyerleri kullanılır. Serolojik çalışmalar amacıyla serum örnekleri alınmalıdır. Serolojik çalışmalar için serum örneklerinin hastalığın başlangıcında ve akut dönemden 21 gün sonra alınması önerilmektedir (2,23,40,75-77). Kullanılan yöntem ve inkübasyon süresi ile doğru orantılı olarak kanda izolasyon oranı %15-70 arasında değişir. Kan kültürü *B. melitensis* için iyi bir duyarlılığa sahip iken, *B. abortus* ve *B. suis* için duyarlılığı düşüktür. Brusellalar fakültatif intrasellüler patojen oldukları için kemik iliği kültürleri kan kültürüne göre daha iyi sonuç verir (45,78).

1.1.7.2. İndirek tanı yöntemleri (Serolojik testler)

Brusella etkeninin üretilme süresi kültür ortamı, alınan materyaldeki bakteri sayısına ve kan kültür örneğinin alınma tekniğine bağlı olarak değişebilmektedir. Hastanın önceden antibiyotik kullanmış olması da sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir. Başlangıç kültürlerinde brusella etkeni hastalığın dönemine bağlı olarak otomatik kültür sistemlerinde %50-90 oranında, manuel olarak %15-70 oranında üreme saptanmaktadır. Bu nedenle kültürde üreme olmadığında serolojik testler tanıyı desteklemede önemli bir rol oynamaktadır (74,79).

1.1.7.2.1. Rose Bengal (RB) testi

İleri teknik laboratuvar imkanlarına sahip olmayan sağlık merkezlerinde veya polikliniklerde bruselloz tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan bir lam aglütinasyon testidir. Bu test ile saptanan antikorların büyük bölümü IgG antikor yapısındadır. Bu testte cam üzerine 0.003 ml antijen ve aynı miktarda hasta serumu damlatılır, 4 dakika süre ile karıştırılıp aglütinasyon olup olmadığı değerlendirilir. Diğer testlerden üstünlüğü en hızlı ve duyarlı tarama testi olmasıdır. Rose Bengal testlerinin duyarlılık oranı %96 ile %100 arasında değişkenlik gösterir (2,24,74,75,79,100).

1.1.7.2.2. Spot test (ST)

Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Özellikle toplum taramalarında parmaktan alınan kan ile çalışılması nedeniyle kullanılan bir metodur (24,74,79).

Rose Bengal ve ST'in sonuçları pozitif bulunduğunda serum tüp aglütinasyon testi ile doğrulanmalıdır. Bu her iki metodun avantajı tarama testi olarak kullanılabilinmesidir (24).

1.1.7.2.3. Serum aglütinasyon testi (Standart tüp aglütinasyon testi = Wright aglütinasyon testi)

Bruselloz tanısında en çok kullanılan standart serolojik test, Standart tüp aglütinasyon (SAT) yöntemidir. Diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde serum aglütinasyon testi brucella aglütinlerini saptamada hala en etkin yöntemlerden biridir. Standart tüp aglütinasyon testinin dezavantajı ise diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlara sebep olması ve hastalığın seyrini göstermede önemli olan farklı immünglobulin sınıflarını ayırt edememesidir (74).

Birçok kaynakta 1/160 ve üstü titrelerin aktif enfeksiyonu gösterdiği, 1/80 titrenin ise şüpheli olduğu kabul edilir. Bazen aktif brusellozda daha düşük titrelere de rastlanabilir. Hastalığın erken döneminde veya persistan bruselloz olgularında serolojik olarak negatif olan hastaların kan kültürleri pozitif olabilir (yalancı negatiflik). Bu duruma inkomplet veya blokan antikorların neden olabileceği düşünülmektedir (74,79).

Sonuç olarak akut bruselloz belirti ve bulguları olan hastaların taranmasında SAT testi uygun metodlardan biridir. Ancak inkübasyon döneminde, kronik brusellozda ve enfeksiyon sonucu oluşan antikorların klasifikasyonunda bazen yetersiz kalmaktadır (74).

1.1.7.2.4. Rivanollü Wright (RW)

FTS yerine 0,05 M 2 Merkaptetoetanollu tuzlu su kullanılır. Sonuç aynı şekilde değerlendirilir. Aynı amaçla Rivanol de kullanılabilir. Bruselloz geçirmiş bir hasta tedavinin bitmesinden bir süre sonra benzer şikayetlerle geldiğinde tanı için Wright testi tekrarlanır. Ancak hastalığın başlangıcında oluşan Ig M türü antikorlar uzun süre sebat edebileceği için testin pozitif çıkması brusellozun nüks ettiği anlamına gelmez. Nüks tanısını koymak için kanda Ig G'nin gösterilmesi gerekir. Bunun için 2-merkaptetoetanollu (rivanollü) Wright kullanılır. Merkaptetoetanol veya Rivanol, IgM'deki bisülfid köprülerini yıkararak agglütinasyon etkinliğini yok eder. Böylelikle bu test ile Ig M'nin agglütinasyon yeteneği ortadan kaldırılarak IgG varlığı gösterilerek hastalığın nüks ettiği sonucuna varılabilir.

1.1.7.2.5. Coombs testi (CT)

Bazı serumlar brusella antikorları içermelerine rağmen çok yüksek konsantrasyonlarda olmazlarsa standart agglütinasyon testlerinde agglütine olmazlar. Çoğunlukla bu antikorlar subakut ve kronik bruselloz olgularında oluşmuş olan IgG tipi antikorlardır. Brusellozlu hastaların serumlarındaki blokan antikorlarının varlığı Coombs testi ile ortaya konabilir. Bu bir agglütinasyon testidir. İnkomplet antikorlar direk ve spesifik olarak karşı gelen antijene adherans gösterirler. Agglütinasyon testi daha sonra ilave edilen anti-insan globulin ile (Coombs serumu) etkileşime girerler. Yüksek devirde santrifüjlemede mekanik olarak inkomplet antikorların agglütinasyonunu provake eder (2,74,75,79).

1.1.7.2.6. Kompleman fiksasyon testi (KFT)

Kompleman fiksasyon testi duyarlılığı en yüksek ve en spesifik serolojik yöntem olmasından dolayı bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul görmektedir. Klinik şüphenin kuvvetli olduğu durumlarda SAT testinin negatif sonuç verdiği durumlarda alternatif doğrulama testlerinden biri olarak kullanılır (74,75).

1.1.7.2.7. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ELISA testi, antijen antikor ilişkisini antijen ya da antikora bağlanmış bir enzim ve bu enzimle reaksiyona girebilecek uygun bir substrat sisteminin bulunması sonucu oluşabilecek renk değişiminin izlenmesi esasına dayanır. Bu test ile hem antijen hem antikor düzeyleri belirlenir. Renk değişiminin olduğu örnekler pozitif kabul edilir. Bu testte, enzimle işaretli monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Bu nedenle yapılan incelemede IgG, IgM ve IgA sınıfı antikorlar tespit edilebilmektedir (74,79,80).

Sensivitesi ve spesifitesi SAT ve RB'ye göre daha yüksektir. ELISA testinin en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır. Bu nedenle şüpheli durumlarda tanıyı doğrulamak için kullanılabilecek yöntemlerden biridir (74,79,80).

1.1.7.2.8. Brusella capt testi

Kuyucuklarda gerçekleşen SAT ve coombs testinin bir arada yapıldığı bir immünocapture aglütinasyon yöntemidir. Kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Test brusellaya karşı oluşan üç antikoru da tespit eder. Bu testte titrasyonlar 1/40 ile 1/5120 arasında olup, hem blokan hem diğer antikorlar tespit edildiği için titrasyon sonuçları SAT ve coombs testine göre daha yüksektir. SAT'da olduğu gibi burada da bruselloz için 1/160 ve üzeri titreler daha anlamlı kabul edilir. Bu testin en önemli avantajları SAT ve coombs testinin bir arada yapılması ve brusellozun tüm evrelerinde SAT ve RB'ye göre daha güvenli olmasıdır (82).

1.1.8. Ayırıcı tanı

Brusellozda asıl dikkatin çekilmesi gereken nokta, bakterinin tüm sistemleri tutabilmesi nedeniyle çok çeşitli klinik tabloların ortaya çıkabileceğidir. Bu nedenle Türkiye gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde, özellikle ateşin eşlik ettiği her durumda bruselloz akla gelmelidir (83). Tularemi, kedi tırmığı hastalığı, histoplazmoz, koksidiomikoz hastalıkları da bruselloza benzer klinik tablo oluştururlar. Tüberküloz, atipik mikobakteri, riketsia ve yersinia enfeksiyonları, hematolojik maligniteler ve romatizmal hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir (76,84,85).

1.1.9. Tedavi

1.1.9.1. Destek tedavisi

Hastalara tedavinin ilk haftasında istirahat önerilir. Brusellozun ilk haftasında bakteri endotoksinleri açığa çıktığı için buna karşı oluşan immün yanıt ile ateş yüksekliği meydana gelir. Akut ve ağır seyirli hastalar ilk dönemlerinde hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli ve yakından izlenmelidir. Hastalara bol posalı sindirimi kolay ve sulu gıdalar verilmelidir. Ağır olgularda sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalı, protein ve enerji malnütrüsyonu açısından yakın takip ve tedavi edilmelidir. Destek tedavilerinin, tedaviye yanıtı olumlu katkı sağladığı ve iyileşme sürecini hızlandırdığı görülmüştür (25).

1.1.9.2. Özgül tedavi

Brusellozda uygun antimikrobik tedavi semptomları hafifletir, komplikasyonların görülme sıklığını ve şiddetini azaltır, relapsı önler. Bruselloz tedavisinde en önemli sorun, etkenin intrasellüler yaşama ve üreme özelliğinin olması, ayrıca nadiren de olsa etkenin kanda serbest halde bulunmasıdır. Bu nedenle uygulanan tedavide ana hedef antibiyotiklerin makrofajların içine girebilmesi ve bakterisidal etki gösterebilmeleridir. Bruselloz olgularında tek antibiyotik ile yapılacak tedavi bakterinin antibiyotiğe direnç kazanmasına ve tedavi etkinliğinin yetersiz olmasına neden olduğundan, kombine tedavi rejimleri uygulanmalıdır. Tedavi rejiminin seçimi ve antimikrobiyal tedavinin süresi; hastalığın etkilemiş olduğu organ, sistem ve gelişmiş olan komplikasyon varlığı ile hastanın yaş, allerji, renal yetmezlik gibi şartları dikkate alınarak seçilmelidir (1,25).

1.1.9.3. Çocukluk çağında bruselloz tedavisi

Amerikan Pediatri Akademisinin bruselloz tedavisinde önerisi oral doksisisiklin (günde 2-4 mg/kg, maksimum 200 mg/gün; iki doza bölünerek) ya da oral tetrasiklinin (günde 30-40 mg/kg, maksimum 2 gr/gün; 4 doza bölünerek) en sık kullanılan ilaç seçenekleridir ve tedavi en az 6 hafta sürmelidir. Ancak, mümkünse 8 yaşından küçük çocuklarda tetrasiklin kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü 8 yaşından küçük çocuklarda

dişlerde kalıcı renk değişikliği yapabildiğinden bu yaş grubunda tetrasiklin kullanımı sınırlandırılmıştır. Tetrasiklinler odontogenezde mine oluşum sürecine dahil olmakta ve diş minesi ile bütünleşmektedir, ayrıca tetrasiklinler mine tabakasında hipoplazi ve kemik büyüme hızında yavaşlamaya sebep olabilmektedir. Oral Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX, günde Trimetoprim 10 mg/kg, maksimum 480 mg/gün ve sulfametoksazol 50 mg/gün, maksimum 2.4 gr/gün) 2 dozda ve en az 4 ile 6 hafta verilmelidir.

Relaps insidansını azaltmak için, tetrasiklin ve rifampisin (15-20 mg/kg/gün, 1 ya da 2 doza bölünerek, maksimum 600-900 mg/gün) kombinasyonu önerilir. Rifampisin direnci gelişme riskinden dolayı, rifampisin monoterapisi kullanılması önerilmemektedir.

Ciddi enfeksiyon ya da endokardit, menenjit ve osteomyelit gibi komplikasyonların tedavisi için, en az 6 hafta tetrasiklin ve rifampisin tedavisine (eğer tetrasiklin kontrendikeyse trimetoprim-sulfametoksazol) ek olarak tedavinin ilk 7-14 günü için gentamisin eklenmesi önerilmektedir (18). Menenjit ya da endokardit gibi, brusellozisin yaşamı tehdit eden komplikasyonlarında, tedavi süresi 4-6 aya kadar uzatılabilir. Derin doku apseleri gibi komplikasyonlar varsa cerrahi de düşünülmelidir (86).

Streptomisinin ototoksisite gibi yan etkilerinden dolayı diğer aminoglikozidler denenmiştir. Doksisiklin 45 gün + streptomisin 14 gün tedavisinin etkinliğiyle, doksisiklin 45 gün + gentamisin/netilmisin 7 gün etkinliği spondilit gibi komplike olguların tedavisi hariç klasik bruselloz olgularının tedavisinde eş değer bulunmuştur. Böylece hastalarda aminoglikozit kullanım süresi kısaltılarak yan etkiler azaltılmıştır.

Üçlü antibiyoterapi endikasyonları (25);

- Nörobruselloz
- Spinal osteomyelit(spondilit)
- Endokardit, aortik kök apsesi, anevrizma
- Septik artrit
- Doku süpürasyonu, organ apse formasyonu, ampiyem ve peritonit

Brusella artritinin tedavisinde en az 6 hafta süre ile ikili veya üçlü antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Sekiz yaş ve üzeri çocuklarda tetrasiklin-aminoglikozid

rifampisin kombinasyonu, 8 yaşından küçüklerde ise aminoglikozid-rifampisin, TMP-SMX kombinasyonu kullanılmaktadır (25).

1.1.9.4. Endokardit tedavisi

En sık kullanılan kombinasyon doksisisiklin + streptomisin + rifampisin veya doksisisiklin + streptomisin + kotrimoksazol'dür. Ayrıca tetrasiklin, rifampisin ve gentamisin de verilebilecek diğer tedavi seçeneğidir (86). Uygun tedavi yapılmayan hastalar kaybedilmektedir (25).

1.1.9.5. Nörobruselloz tedavisi

Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçların BOS'a geçişi iyi olabilmeli ve tercihen bakterisidal olmalıdır. Doksisisiklin yağda eridiğinden BOS'a geçişi daha iyidir. Streptomisin kan beyin bariyerini yeterince geçememektedir. Rifampisin ise BOS'a iyi penetre olduğundan her kombinasyon da önerilmektedir (16). Nörobruselloz tedavisinde en uygun tedavi rejimi ve süresi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Fikir birliği olmasa da doksisisiklinle beraber rifampisin, trimetoprim-sulfametoksazol, seftriakson, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin'in 2'li veya 3'lü olarak 3-9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir. Kortikosteroidler, antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek, yapışıklıkları önlemek amacıyla önerilmekte ise de klinik rolü tam olarak gösterilememiştir (25,86).

1.1.9.6. Tedaviye cevap

Tedavinin başlangıcından 3-11 gün sonra ateşin normal seviyelere inmesi beklenir. Baş ağrısı, artralji, halsizlik, iştah kaybı gibi şikayetler daha uzun sürebilir. Hepatosplenomegali genellikle 2-4 hafta içerisinde normal boyutlarına gelir (38). Tedavinin ilk birkaç haftası antikor titrelerinde düşme görülmeyebilir. Bu nedenle tedavinin başlangıcında izlem açısından iyi bir yöntem değildir. IgG titresi 18 aya kadar belirlenemeyecek seviyelere iner (25).

1.1.10. Relaps

Tedaviden sonraki 12 ay içinde brucelloza ait klinik belirti veya bulguların nüks etmesi, IgG antikor titresinde artış olması, yeni patolojik bulguların olması veya kültür örneklerinde yeni bir üreme görülmesi relaps olarak kabul edilir. Bruselloz olgularının %10 kadarında relaps görülmektedir. Relaps çoğunlukla tedavi bitiminden 3-6 ay sonra gerçekleşir. Relapsın en önemli nedenleri arasında yetersiz veya etkinliği az olan antibiyotik tedavisi, hastalığın başlangıcında kan kültüründe brucella patojeninin üretilmiş olması yer almaktadır. Genel olarak 2'li veya 3'lü kombinasyon tedavisi, monoterapiye göre relapsla daha az ilişkilidir. Relapsların temel nedenleri arasında uzun tedavi süresinin tamamlanmasındaki yetersizlikler yer alır. Çoğunlukla relapslar uygun tedavi rejimlerinin uygulanmasına olumlu yanıt verirler. Relapsların klinik ve laboratuvar bulguları akut hastalığa göre daha hafif seyirlidir (45,84,87).

1.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Brucella enfeksiyonunda kardiyovasküler sistem tutulumu geniş serilerde %0-2 olarak saptanmıştır ve endokardit, miyokardit veya perikardit şeklinde olabilir. En sık görülen ve en önemli komplikasyon endokardittir (88). Çocuklarda endokardit erişkinlere göre çok daha nadirdir (%0.5). Endokardit komplikasyonu nadir görülmekle birlikte brucelloza bağlı ölümlerin yarısından sorumludur. Romatizmal kalp hastalıklarının ve *B. melitensis* enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde endokardit olgularına daha sık rastlanmaktadır (88).

Dünya genelinde brucelloz hastalarında endokardit %2'den az görülmektedir ancak endemik bölgelerde bu oran %7-10 düzeylerine çıkmaktadır ve brucelloza bağlı ölümlerin önemli bir bölümünü oluşturur (89,90). Ölen brucelloz hastalarının %80'inde endokardit saptanmıştır. En sık aort kapak tutulur, daha sonra tek başına mitral kapak tutulumu izlenir, daha ender olarak her iki kapağın beraber tutulumu izlenir. Aort kapak hastaların %75'inde tutulmuştur ve etkilenen kapakların %50'si daha önce sağlıklı olan doğal kapaklardır (88). Kültür negatifliğinin yüksek olmasından dolayı tanısı karmaşık, tedavisinde de medikal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi gerekmektedir (91,92). Miyokard da büyük apselerle beraber ülserasyonlar, kapaklarda mikro apseler, kapaklarda ve perivalvüler alanda destrüksiyon ve kalsifikasyonlar izlenebilir. Emboli

gibi tehlikeli komplikasyonlara da neden olabilir (93-95). Süperior mezenterik arter anevrizması, splenik apse ve subklavyan arter trombozu gibi pek çok komplikasyon bildirilmiştir (96,97).

Kalp tutulumu sonucu hastalarda kalp yetmezlikleri, ritm bozuklukları, akut pulmoner ödem gibi tablolar gelişebilir. Brusella endokarditi aort kapağı selektif olarak tutan, kalsifikasyona eğilimli, noduler, deforme edici lezyonlar oluşturmaktadır. Bu durum kalsifik aortik stenozların etiolojisinde geçirilmiş bruselloz öyküsünün rolünü olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir (98,99). Aort kapak endokarditinde ilk bulgu miyokard enfarktüsü olabilir (100).

İzole myokardiyal veya perikardiyal tutulum oldukça nadirdir. Kardiyak hasar organizmanın direk etkisinden, immunkomplekslerin lokal birikiminden ve enflamatuar sitokinlerin etkisi ile olmaktadır. Sağ dal bloğu, atriyoventriküler blok, PR mesafesinde uzama, supraventriküler ekstra vurular gibi aritmik komplikasyonlar da bildirilmiştir (101). Akut hastalık döneminde ve relaps dönemlerinde gelişen tedavi ile düzelen T dalga değişiklikleri gözlenen vakalar yayınlanmış ve bu durum asemptomatik miyokardiyal tutulumu ile açıklanmıştır (102). Lubani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukluk çağı brusella endokarditlerinin erişkinlerdeki kadar mortal olmadığı ve prognozunun daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmış olup, uzun dönemdeki prognozu konusunda endemik bölgelerde ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiği önerilmiştir (103). Akut brusella endokarditine bağlı ölen hastaların yapılan otopsilerinde etkilenen aortik kapakta kronik lezyonların olduğu izlenmiş, tipik olarak lenfosit ve mononükleer hücrelerin fokal birikimleri ile düzensiz intertisyel fibrozis bölgelerinin birleşiminden oluşan Aschoff nodüllerine benzer lezyonlar izlenmiştir. Literatürde brusella enfeksiyonu ile aterojenik koroner vasküler hastalıkları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (104,105).

Brusella miyokarditi oldukça nadir görülmektedir. Miyokardiyal hasar mikroorganizmanın direkt etkisi ile, dolaşan immün komplekslere bağlı olarak ve enflamatuar sitokinler ile oluşabilmektedir. Brusella miyokarditi demek için diğer miyokardit yapan durumları ekarte etmek ve kan kültüründe brusella bakterisini üretmek gerekmektedir. Miyokardiyal biyopsi ile kardiyak hasarın nasıl oluştuğu anlaşılabilir ancak pratikte yapılması oldukça zordur (106).

Araştırmalar kardiyovasküler hastalığın sadece lipid depolanma hastalığı olmayıp kronik inflamasyonun rol oynadığı çok sayıda bileşeni içeren bir olay olduğunu göstermektedir. (107-110)

Kronik inflamasyonlarda endotel hücre disfonksiyonu, trombosit adhezyonunda artış, kardiyak ileti sisteminde bozukluk, miyokardiyal fibrozis, miyokardiyal hipertrofi veya apopitozis, ateroskleroz ve miyokard disfonksiyonu gibi mortalite ile sonuçlanabilen kardiyovasküler sistem patolojileri görülebilmektedir (111,112). Kardiyovasküler hastalıklar ile inflamasyonun ilişkisinin yoğun olarak araştırılması ve pozitif bulguların açıklanması neticesinde "The Centers for Disease and Prevention(CDC)" ve American Heart Association (AHA) tarafından 14-15 Mart 2002 tarihinde Atlanta'da "CDC/AHA İnflamatuar Belirteçler ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Klinik ve Halk Sağlığına Yönelik Çalışmalar" adlı bir çalışma grubu organize edilmiştir (113).

Yapılan bir çalışmada ventriküler aritmi gözlenen hastalarda IL-6, TNF- α ve kardiyak troponin ilişkisi araştırılmış ve aritmi saptanan hastalarda yüksek TNF-alfa seviyelerinin gösterilmesi ventriküler aritminin arka planında inflamasyonun rolü olabileceği fikrini öne sürmüştür (114).

Enfeksiyonlarda salgılanan pro-inflamatuar sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-18 ve TNF- α seviyeleri ile ventriküler aritmi ve miyokardiyal fibrozis arasında ilişki görülmüştür. Yapılan bir çalışmada ventriküler aritmide kardiyak Troponin-I seviyelerinde artış gözlenmemiş olup, bu durum aritminin kardiyak miyozit hasarı ile birlikte olmadığını göstermiş; ancak ventriküler aritmi saptanan hastalarda daha yüksek TNF- α seviyeleri bulunmuştur (114, 115). Başka bir çalışmada kronik enflamasyonu olan hastaların elektrokardiyografi'de (EKG) uzun QT süresi tespit edilmiş ve bu hastalara TNF- α antagonisti olan infliksimab verilerek hastaların uzun QT süresinde'sinde düzelme saptanmıştır (116). Bu durum kronik enflamasyon durumlarında hastalara verilecek olan antienflamatuar tedavilerin hastalardaki kardiyak aritmileri ve miyokardiyal disfonksiyonu azaltabileceğini göstermiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada miyokard disfonksiyonuna neden olan en önemli mediyatörler TNF- α ve IL-1 olarak bildirilmiştir (117).

Enfeksiyonda, bakteri lipopolisakkaridleri (LPS) Toll like reseptörlerle etkileşerek sırayla interlökin IL-1, IL-6, TNF- α ve çok sayıda pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini indükler (118,119).

İnsan otopsilerinde sepsiste görülen önemli kardiyak patolojik değişiklikler, immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) miyokardiyal infiltrasyonu, subendokardiyal kanama, interstisyel ödem, endotel hücre ödemi ayrıca fokal miyofibriler nekroz, kardiyomiyosit nekrozu ve interstisyel fibrozis şeklinde olmaktadır. Kardiyomiyositlerde intrasitoplazmik lipid birikimi de gözlenebilmektedir. İmmunhistokimyasal inceleme ile TNF- α ekspresyonunun kardiyomiyositlere, makrofajlara, düz kas hücrelerine ve endotel hücrelerine lokalize olduğunu göstermektedir (120-123).

Bakteri LPS'si Toll like reseptörlerle etkileşek (TLR) kardiyomiyositleri uyarır ve bu uyarılma neticesinde kardiyomiyositlerden TNF- α ekspresyonu indüklenmekte ve sonuç olarak miyokardiyal kontraktilite azalmaktadır (124). Kardiyak fibroblastlar kalpteki toplam hücre sayısının% 60 -% 70'ini oluşturur. Tomita ve ark. , LPS'nin kültürlenmiş kardiyak fibroblastlarda TNF- α ve matriks metalloproteinaz (MMP) -9'un ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir (125).

Sepsiste otonom sinir sisteminin etkilendiğini gösteren yayınlar mevcuttur. Bazı çalışmalar, sepsisin kalpte otonom merkezlerdeki nöronal ve glial apoptoza neden olduğunu ve bunun sonucunda yüksek plazma katekolamin seviyelerine rağmen azalmış kalp atış hızı değişkenliğinin ve katekolaminlere olan düşük kardiyak yanıt oranının sepsisin indüklediği miyokard disfonksiyonuna (SIMD)'ye sekonder gelişebileceğini açıklamışlardır. Bu sonuçlara göre enflamasyonun kardiyak otonomik disregülasyona neden olduğu söylenebilmektedir. Bir dizi çalışma sonucuna göre sepsisli hastaların kardiyak dokularında, katekolaminlere bozulmuş miyokardiyal yanıt gözlenmiş ve bu durum adrenerjik reseptörlerin ve / veya reseptör sonrası sinyal iletimlerinin down regülasyonuna bağlı olabileceğini ortaya koymaktadır (126,127).

Sepsis sırasında kardiyomiyositlerde hücre içi Ca^{+2} taşıyıcıların disfonksiyonu, indirgenmiş L-tipi kalsiyum kanalları ve bastırılmış sarkoplazmik retikulum (SR) pompası, kardiyomiyositlerde hücre Ca^{+2} homeostazında bozulmaya yol açar (128). Kardiyomiyositlerde hücresel Ca^{+2} homeostazının bu şekilde bozulması, SIMD'ye

katkıda bulunabilir. Yakın tarihli bir araştırmada, kardiyomiyositlerde sepsisin hücre membranındaki sodyum akımında bir düşüşe neden olduğunu ve bunun kardiyak eksitabiliteyi azalttığını göstermiştir. Na kanallarının fonksiyonundaki bu azalma ve geçici Ca^{+2} pik depolarizasyondaki azalmaya bağlı olarak aksiyon potansiyelinde azalmaya neden olmaktadır (129).

SIMD'de kardiyomiyositlerde bozulmuş metabolizmanın ve enerji üretiminin azalmasının da kritik bir rol oynadığı söylenmektedir. Normal koşullar altında, kardiyomiyositlerde adenosin trifosfatın (ATP) yaklaşık% 70'i yağ asidi oksidasyonu ile ve geri kalanı ise glikoz oksidasyonu ile üretilirken, az miktarda ATP ise laktat ve keton cisimlerinin katabolizmasından türetilmektedir. Sepsis sırasında IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler, kardiyomiyositlerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ekspresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün ekspresyonundaki bu azalma, kardiyomiyositlerin lipid alımını inhibe eder. Bu veriler, sepsisin hücre içi yağ asidi oksidasyonunu inhibe ettiğini ve sonuçta kardiyomiyositlerdeki ATP üretimini ve miyokardiyal fonksiyonları azaltabileceğini göstermektedir (130).

Sepsite miyokardiyal disfonksiyonun enflamasyon ile ilişkili gösterilmiş olmasına rağmen (133) sepsiste nikotinamid-adenin dinükleotid, sitokrom c redüktaz, ve sitokrom c oksidaz enzim aktiviteleri önemli ölçüde azalmaktadır. Enflamasyona bağlı olarak mitokondriyal kompleks II ve kompleks IV etkilenecek kardiyak miyositlerdeki ATP üretimi belirgin şekilde azalmaktadır (134). Bu sonuçlar, miyokardiyal ATP içeriğinde bir azalmayla ilişkili mitokondriyal disfonksiyonun, muhtemelen sepsisin geç evresi boyunca miyokard fonksiyonlarının bozulmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

İnsan otopsi örneklerinde kardiyomiyosit apoptozu gözlenmemesine rağmen, kaspaz-3 aktivasyonunun ve kardiyomiyosit apoptozunun SIMD'ye katkıda bulunduğu yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır (135-137). Genel olarak inflamatuvar mediatörlerin sepsiste kaspaz-3 aktivasyonunda ve kardiyomiyosit apoptozunda kritik bir rol oynadığı kabul edilmektedir (136,138-140).

Sonuç olarak enfeksiyonlarda kardiyak miyozit hasarı olabileceği gibi salgılanan pro-inflamatuvar mediatörler aracılığı ile miyozit hasarı olmadan da kalbin ileti

sisteminin etkilenecek mortalite ile sonuçlanabilen atrial ve ventriküler aritmiler olabilmektedir (115).

Akut faz reaktanları (AFR), inflamasyon durumlarında serum konsantrasyonları inflamasyona yanıt olarak en az %25 artan (pozitif AFR) veya azalan (negatif AFR) proteinlerdir. Pozitif AFR'ler arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA), ferritin, vb. sayılabilir. Bunlar arasında enfeksiyon ve inflamasyon değerlendirmesinde CRP ve ESH en fazla kullanılan AFR'leridir. Negatif AFR'lere enfeksiyon/inflamasyon durumlarında daha az başvurulur ve bunlar arasında albumin ve transferin sayılabilir. AFR'ler, karaciğerden enfeksiyon ve inflamasyonun tetiklemesiyle ve esas olarak bazı sitokinlere bağlı olarak (IL-6 başta olmak üzere IL-1, TNF- α , İFN- γ gibi) salınır, böylece konak enfeksiyonu ve inflamasyonu önlemeye çalışır. İnflamatuvar yanıt, enfeksiyon, travma, malignensi, otoimmün hastalıklar gibi enfeksiyon dışı inflamasyonlara bağlı olarak da gelişebilir. AFR'ler enfeksiyon ve diğer inflamatuvar olayların varlığı ve yoğunluğunu gösterir ancak bunların hangi hastalığa bağlı olduğunu spesifik olarak göstermez (141).

CRP ve ESH'nın yüksek plazma seviyelerinde, koroner arter hastalığı ve aritmi de artış görülmektedir. CRP hem direkt olarak aritmojeniktir hem de kompleman aracılığı ile oksidatif strese sebep olarak ve apoptozisi uyarak miyokardiyal disfonksiyona sebep olabilmektedir (116,142).

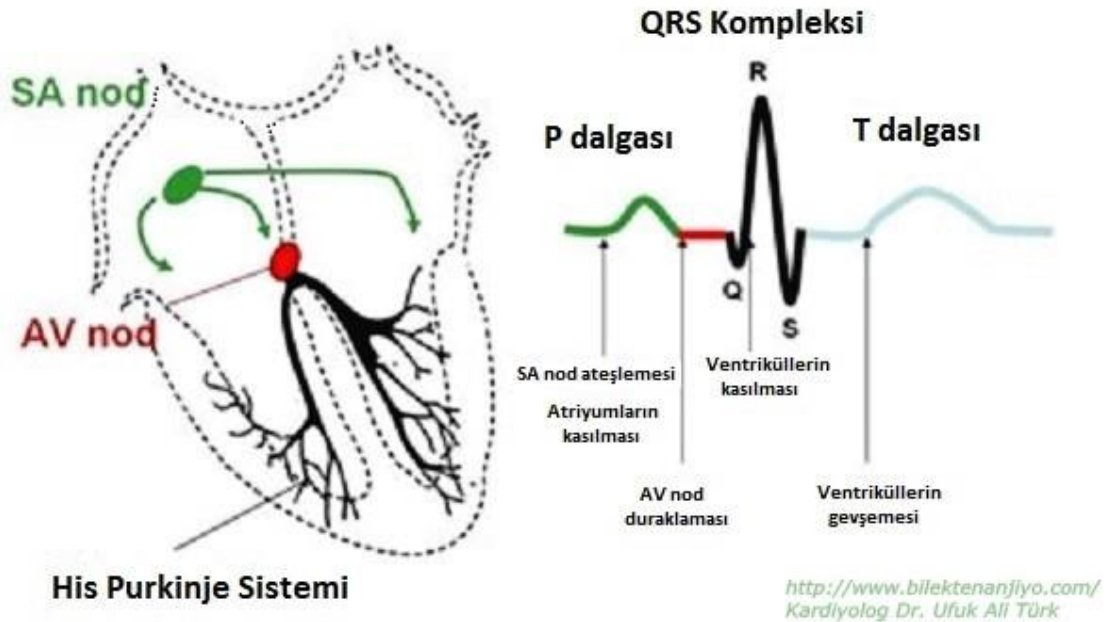
European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology (ESC) tarafından hazırlanan ve World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH) 1999 yılında kılavuzunda CRP seviyesinin 1 mg/L'den yüksek olması kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri arasına dahil edilmiştir. CRP düzeyindeki artış ventriküler taşikardi riskini 3 kat arttırmaktadır, ayrıca pro-inflamatuvar sitokinler, panendotelyal dağılmaya ve mikrovasküler hasara neden olmaktadır (117,142).

Brusellanın endemik olduğu bölgelerde brusella perikarditi görülebilmektedir. Brusellanın kardiyak komplikasyonlarından biri olan ve nadir olarak görülebilen perikardit, asemptomatik olabileceği gibi iskemik kalp hastalıkları gibi göğüs ağrısı şeklinde kendini gösterebilmektedir. Bu durum, brusellanın endemik olduğu yerlerde

göğüs ağrısı ve perikardiyal efüzyon varlığında potansiyel etken olabileceğini akla getirmelidir (143).

1.2.1. Kalbin ileti sistemi

Kalbin iletim sistemi (Şekil 1), uyarı oluşumu ve iletimi ile miyokardiyal kontraksiyonu sağlayan özelleşmiş kardiyak hücrelerden oluşur. Normal kardiyak elektriksel uyarı sağ atriyumun süperior ve posteriyoruna yerleşmiş sinoatriyal düğümde başlar. Burada oluşan uyarı sağ atriyum boyunca yayılarak sol atriyum ve interventriküler septumun tepesinde yerleşmiş atriyoventriküler noda (AV düğümü) ulaşır. AV düğümde yavaşlayan uyarı AV düğüm ile bağlantılı his demeti ve bunun dalları olan ventrikül fasikülleri ve son olarak purkinje liflerinde hızlanır. Purkinje liflerinin dalları ise ventrikül miyokard hücreleri ile bağlantılıdır. Miyokard hücrelerine ulaşan elektriksel uyarı kontraksiyonu başlatır. Klinikte kalbin iletim sisteminin anatomi ve temel elektrofizyolojisini, bunların elektrokardiyografi ve klinik elektrofizyoloji ile olan ilişkisinin bilinmesi, ileti sistemi hastalıklarının patofizyolojisini anlamada, tanı ve tedavisini yönlendirmede büyük önem taşımaktadır (144).



Şekil 1. Kalbin ileti sistemi (149).

1.2.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Kalp dokusu tarafından oluşturulan elektriksel potansiyelin büyütülerek hareket eden kağıt üzerine kaydeden cihaza elektrokardiyograf, elde edilen traseye elektrokardiyogram, kayıt ve yorum işlemine de elektrokardiyografi (EKG) denir (145).

1.2.2.1. Tarihçesi

Wilhelm Einthoven 1903 yılında, elektriksel aktiviteleri yazdırmayı başarmış, direk yazdırma ise 1950’li yıllarda gerçekleştirilmiştir (146,147).

1.2.2.2. Extremitte ve göğüs elektrotlarının yerleştirilmesi

a) Bipolar extremitte derivasyonları (D1- D2- D3)

D1: Sağ kol ve sol kol, D2: sağ kol ve sol bacak, D3’de sol kol ve sol bacak arasındaki potansiyeli kaydeder. Karışıklığa neden olmamak ve yanlış çekim yapılmaması için uygun elektrotun uygun extremitteye yerleştirilmesi gerekir; sol kola sarı, sağ kola kırmızı, sol bacağı yeşil, sağ bacağı siyah elektrot yerleştirilir. Eğer bir extremitte ampute edilmişse, elektrot ampute edilen bölgenin proksimaline yerleştirilir (148).

b) Ünipolar extremitte derivasyonları (aVR, aVL, aVF)

Derivasyonlar isimlendirilirken önlerine konan “a” harfi augmented yani güçlendirilmiş anlamı taşımaktadır. Ayrıca “V” voltaj, “R” sağ kol, “L” sol kol ve “F” harfi sol bacağı ifade eder. aVR sağ kol pozitif, aVL sol kol pozitif, aVF sol bacak pozitifdir (148).

c) Ünipolar prekordiyal derivasyonlar (Göğüs derivasyonları)

Göğüs derivasyonları, göğüs üzerine ardışık 6 elektrotun değişik noktaya konulması ile elde edilir. Göğüs derivasyonları sağdan sola doğru V1’den V6’ya numara verilerek göğüs kafesi içindeki kalbi çevreler (148).

Prekordiyal derivasyonların doğru yerleştirilmesi için özen gösterilmelidir:

V1: Sağ 4. interkostal aralığın sternumla kesiştiği noktaya

V2: Sol 4. interkostal aralığın sternumla kesiştiği noktaya

V3: V2 ile V4’ü birleştiren çizginin orta noktasına

V4: 5. interkostal aralığın midklavikular çizgi ile kesiştiği noktaya

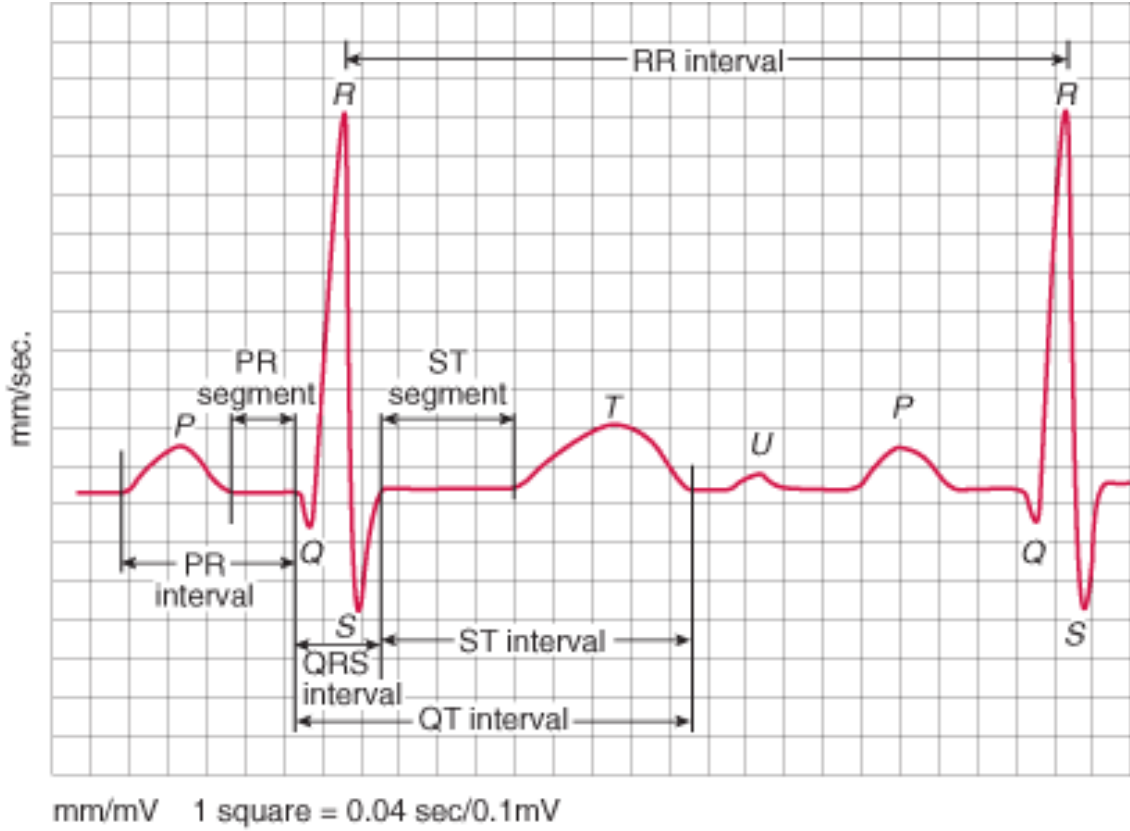
V5: 5. interkostal aralığın anteriyer aksiler çizgi ile kesiştiği noktaya

V6: 5. interkostal aralığın mid-aksiller çizgi ile kesiştiği noktaya yerleştirilir (Şekil 7).

Elektrot sıvısı veya jeli, elektrotlarla vücut yüzeyi arasına sürülür. İyi bir grafik elde edebilmek için gerekirse hastadaki göğüs tüylerinin temizlenmesi gerekir (148).

1.2.2.3. EKG dalgaları

P dalgası: Kardiyak siklüsün ilk dalgasıdır, atriyum aktivasyonunu temsil eder ve P dalgası olarak adlandırılır. P dalgasının başlangıcı, P dalgası pozitif olduğunda izoelektrik hattan yukarı doğru olan ilk hareket noktası, P dalgası negatif olduğunda izoelektrik hattan aşağıya doğru olan ilk hareket noktası alınmaktadır. P dalgasının sonlanma noktası, P dalgasının (negatif ya da pozitif) tekrar izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak kabul edilmektedir (Şekil 2). Normalde dalga'nın süresi 0,12 sn'den azdır. V1 hariç pozitif ya da negatiftir. V1'de pozitifdir (150). Atriyumların repolarizasyon dalgası küçük ve genellikle QRS içinde kaybolduğu için EKG'de görülmez. EKG'de saptanan P dalga anormalliklerinin atrium iletimindeki değişiklikleri (151) yansıttığı düşünülmektedir.



Şekil 2. EKG dalgaları (149)

P dispersiyonu (Pdis); P dalga dispersiyonu, EKG’de yeni bir ölçü birimidir (152,153). Pdis, kısaca maksimum P (Pmax) ve minimum P (Pmin) dalga süreleri arasındaki fark olarak belirtilebilir.

$Pdis = Pmax - Pmin$ (154,155). Aytemir ve ark. Pdis süresini > 36 ms olduğunda , %70 duyarlığa, %92 özgüllüğe ve %92 pozitif öngörü doğruluğuna sahip bir değer olarak açıklamışlardır (156).

Pmax ve Pdis süreleri, standart EKG’de sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum duvarında heterojen ve instabil dağılımını gösteren non-invaziv belirteçlerdir. Pmax süresi, interatriyal iletimin bozulmasının göstergesi iken, heterojen elektrikselsel iletimi ise Pdis göstermektedir. Atriyal miyokarda heterojen ve instabil elektrikselsel aktivitenin artması, atriyal reentry başlamasında majör rol oynamaktadır. Pmax ve Pdis süreleri inflamasyon, paroksizmal atrial fibrilasyon (AF), mitral stenoz, aort stenozu, dilate kardiyomiopati, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı ve anginası olan hastalarda, AF riskini tahmin etmede non-invaziv belirteç olarak kullanılmaktadır (155,157).

Ancak Pdis Fizyolojik olarak ta uzun olabilmektedir. Sporcularda Pdis kalp hızı ile pozitif korelasyon gösterir. Pdis'teki bu artış Pmin'de belirgin bir düşüşe sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (158).

Farklı klinik durumlarda Pdis'in uzamasındaki mekanizmalar benzerdir. Pdis'in uzaması esasen sağ ve sol atriyumlardaki interstisyel / hücre dışı atriyal dokuda fibrozis ile kollajen birikimi, yetersiz kan akımı, izotropik miyoelektrik aktivitede azalma ve immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) infiltrasyonu ile impulsların homojen olmayan, asenkronik ve süresiz yayılımını yansıtmaktadır (159,160).

Yapılan bir çalışmalarda enflamasyona bağlı olarak atriumlarda kardiyak elektriksel iletide meydana gelen heterojeniteden dolayı Pdis'te uzama olmaktadır. Çocuklarda Ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığında (CD) enflamasyona bağlı Pdis süresinde uzama tespit edilmiş ve bu uzamanın remisyonda bile ciddi atriyal ve ventriküler aritmiler için potansiyel risk taşıdığını ortaya koymaktadır, yine yapılan çalışmalarda çölyak hastalığında da enflamasyona bağlı olarak Pdis süresinde uzama olmaktadır (161).

Pdis süresinin normal kişilerde, atrial büyüklükten ve uyarı yayılma hızındaki değişiklikleri tetikleyen otonomik tonustan da etkilendiği bildirilmiştir (162). Atrial iletim bozuklukları, EKG derivasyonlarında uzun süreli ve değişken P dalgalarına sebep olabilmektedir (163).

QRS kompleksi: Ventrikül miyokard hücrelerine iletilen uyarı, ventriküllerin kontraksiyonlarına neden olur ve EKG'de QRS kompleksi oluşur. QRS; Q ile gösterilen ilk negatif dalga, R olarak adlandırılan ilk pozitif dalga ve S adı ile bilinen ikinci negatif dalgadır (Şekil 3). QRS bileşiğinin süresi normalde 0.10 sn'yi aşmaz. R dalgası boyunun ¼'ünden büyük ve en az 0.04 sn süresindeki ilk negatif Q dalgası anormal veya patolojik Q dalgasıdır ve miyokard infarktüsü için önemlidir (163).

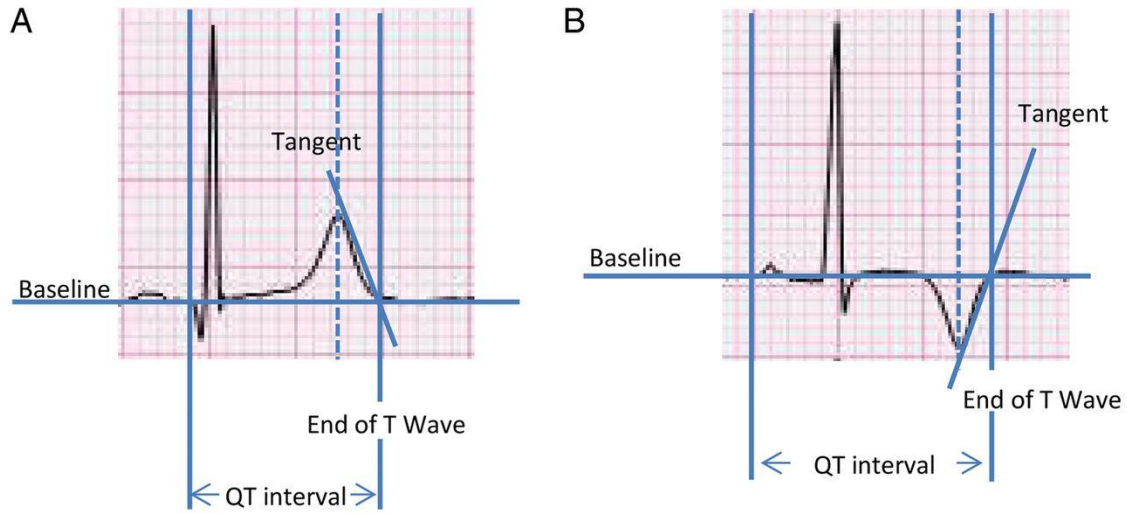
ST segmenti: QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar geçen süredir (Şekil 3). Normalde düz ve izoelektriktir. EKG yorumunda büyük önemi vardır (163).

T Dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu gösteren QRS dalgasından sonra gelen (Şekil 3), geniş ve yuvarlak bir dalgadır. Normal T dalgası, asimmetrik bir biçime sahiptir; en yüksek voltaj değeri bitişine yakındır. T dalgası, normalde yavaşça yükselir

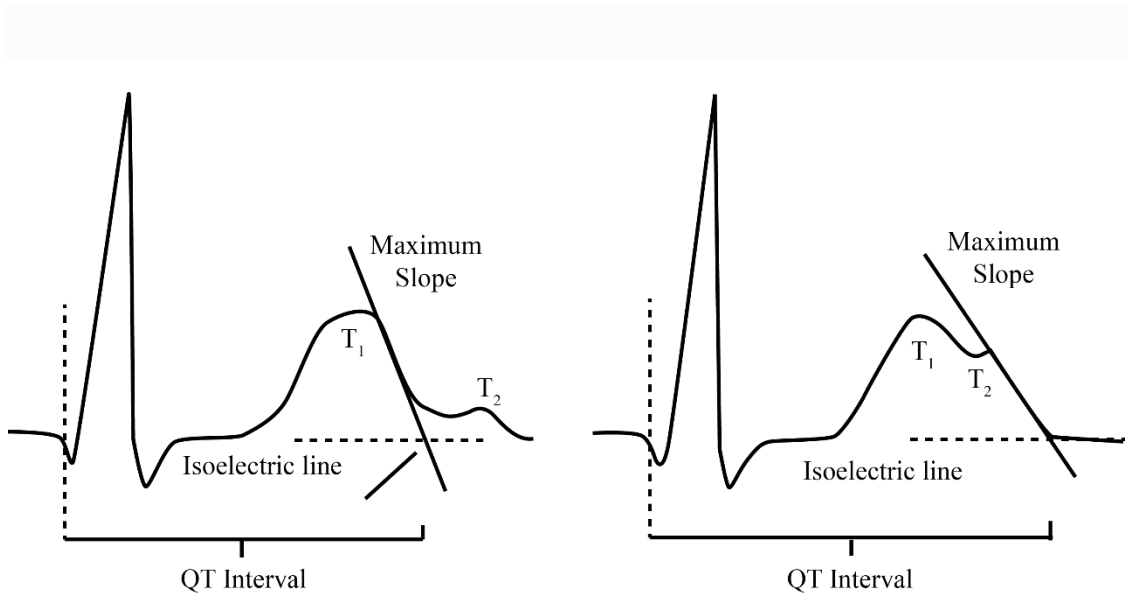
ve hızla izoelektrik hatta döner. QRS kompleksinin pozitif olduğu derivasyonlarda T dalgası da pozitifdir (163).

U dalgası: T dalgasını izleyen ve nasıl olduğunu kesin olarak bilinmeyen bir dalgadır (Şekil 3). Normal kişilerde görülebilir (163).

QT aralığı: Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından ventrikül repolarizasyonunun sonuna kadar olan aralığa “QT aralığı” denir (Şekil 3, Şekil 4). Ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini verir (Şekil 15, 16).



Şekil 3. QT aralığı (149)



Şekil 4. QT aralığı (149).

Kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Bir sonraki başlamadan önce bir kalp siklüsünde tam olarak istirahat sağlandığını garanti altına almak için istirahatin süresi aktivasyon arttıkça azalmalıdır. Bu yüzden QT aralığının sağlıklı olarak, kalp hızına göre düzeltilerek hesaplanması gerekir. Bunun için Bazett formülü kullanılmaktadır. $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ formülü ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplanır. Birçok derivasyonda ölçülen QT aralığının en uzun gerçek QT aralığı olarak değerlendirilmelidir. Şayet U dalgası varsa U dalgasının başlangıcı yaklaşık QT aralığının sonu olarak kabul edilir (150). Kalp hızı arttığında T ve P ile bileşke oluşturabilir. Bu halde ise P dalgasının başlangıcı yaklaşık QT aralığının sonu olarak kabul edilir (150).

Normal QTc Değerleri

Erkeklerde > 440 ms, kadınlarda > 460 ms ise QTc uzamıştır (Şekil 17).

QTc > 500 ms olması artmış torsades de pointes riski ile ilişkilidir.

< 350 ms olması durumunda QTc anormal olarak kısadır (Şekil 18).

Uzamış QT Nedenleri (150):

1.Hipokalemi: Hipokalemi prekordiyal derivasyonlarda belirgin U dalgaları ile ekstremita derivasyonlarında gözle görülür QTc uzamasına yol açar.

2.Hipomagnezemi

3. Hipokalsemi: Hipokalsemi tipik olarak T dalgasını değiştirmeden ST segmentini uzatır.

4. Myokardiyal iskemi: Miyokard iskemisi QTc'de, 450- 500 ms civarında, az miktarda uzama oluşturma eğilimindedir. Bu hiperakut MI ve benign erken repolarizasyon ayrımını yapma konusunda yardımcı olabilmektedir (her ikisinde de benzer hiperakut T dalgaları oluşmakta, fakat benign erken repolarizasyonda genelde QTc normaldir).

5. Postkardiyak arrest

6. Artmış intrakraniyal basınç: İntrakraniyal basınçta ani artış (ör. subaraknoid hemorajiye bağlı) karakteristik T dalgaları (serebral T dalgaları) meydana getirebilir: uzamış QTc ile birlikte geniş, derin T dalga oluşabilmektedir.

7. Konjenital uzun QT sendromu: Uzun QT sendromuna yol açan birçok konjenital iyon kanalı bozukluğu mevcuttur ve artmış torsades de pointes ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilidir.

8.İlaçlar: QT aralığını uzatan kardiyak ve non-kardiyak ilaçlar (164);

Antiarritmik İlaçlar: Kinidin, disopiramid, prokainamid, Sotalol, amiodarone, butilide, almokalant, defotilide, Bepridil

Antibiyotikler: Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, TMP-SMX, grepafolaxacin, siprofloksasin, moxifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantidine, pentamidine, flukanozol, ketokonazol, klorokin, kinin

Antiviral: Foskarnet

Antineoplastik: Tamoksifen, arsenik trioksit

Antimigren: Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan

Antihipertansif: İsradipin, nikardipin Antihistaminikler Terfenadin, astemizol

Antidepresanlar: Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimozid, imipramin, sertraline

Nöroleptikler: Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimozid, tioridazin, sertindol, risperidon, ziprasidon, Ketapin

Kolinerjikler: Sisaprid

Diğer ilaçlar: Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon

Brusellalı hastalarımızda kullandığımız doksisisiklin, rifampisin, gentamisin ve TMP-SMX gibi antibiyotiklerin literatürde, prospektüs ve FDA (Food and Drug Administration) belgelerinde QT intervalini uzattıklarına dair veri bulunmadı.

QT dispersiyonu (QTdis); EKG'nin geçmişi boyunca araştırmacılar QT aralığının 12 derivasyon arasında değişkenlik gösterdiğini farketmişlerdir. 12 derivasyonlu EKG'de, en uzun QT süresi (QTmax) ile en kısa QT süresi (QTmin) arasındaki farka QTdis ($QTdis = QTmax - QTmin$) denir.

QTdis, ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin bir ölçütüdür (165,166). QTdis süresinin uzun olması reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümlerine sebep olduğu bilinmektedir

QTdis yüzeyel EKG de QT süreleri arasındaki farkı yansıtır QTdis'in artmasıyla kişide VT, VF ve ani kardiyak ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir (167).

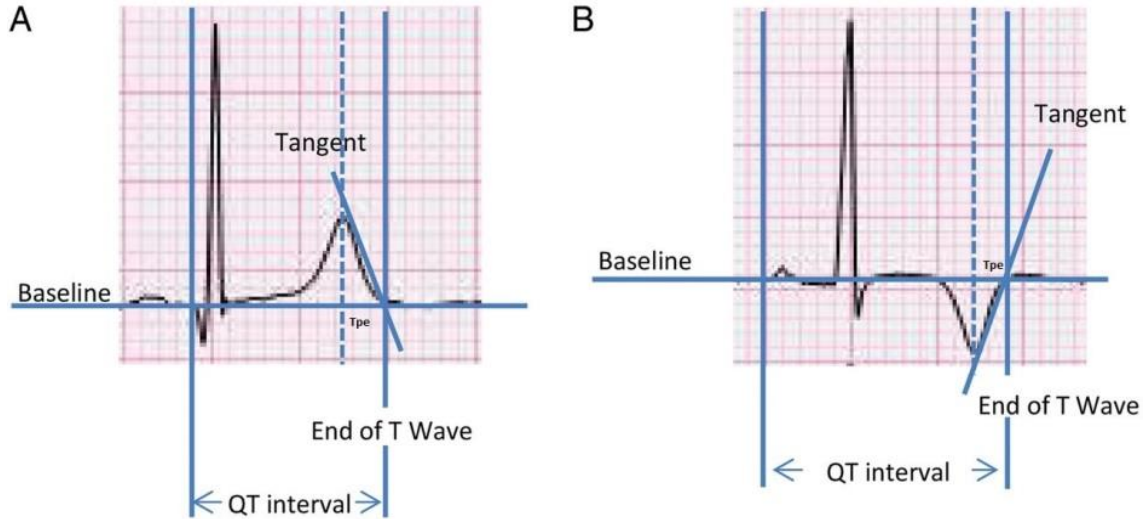
Ani kalp ölümlerinin büyük bir çoğunluğunun ventriküler fibrilasyon(VF) ve ventriküler taşikardiye(VT) bağlı olduğu düşünülmektedir (168).

1980'lerin ikinci yarısında, QT dalgaları arasındaki derivasyon farklılıklarına olan ilginin artmış olması, günümüzdeki QTdis kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Başka bir çalışmada QTdis'in sağlıklı insanlarda yaklaşık 50 ms iken miyokardiyal enfarktüs öyküsü bulunan kişilerde 70 ms olduğu bildirilmiştir (169).

QTdis ölçümünün yapılabilmesi için her derivasyonda QRS kompleksinin başlangıcı ve T dalgasının saptanması gerekmektedir. QRS kompleksinin başlangıcını saptamadaki kolaylığın aksine düşük amplitüd, değişken morfoloji ve izoelektrik hat hizasındaki yumuşak dönüş nedeniyle T dalgasının sonunu saptamak daha zordur. Gerçekten de, T dalgasının sonunu doğru olarak saptamak QTdis metodolojisindeki ana teknik zorluktur. U dalgası varlığında ise günümüzde en kabul gören u dalgasını dışlamaktır. Eğer bir derivasyonda U dalgası T dalgasından ayrılamıyorsa onu QTdis analizinden dışlamak mantıklıdır (170,171).

QTdis'in antiaritmik ilaç etkisinin izlenmesinde, enflamasyonda, postoperatif Fallot tetralojisi, hipertrofik kardiyomiyopatide, miyokard enfarktında, elektrolit dengesizliği, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, ilaca bağlı toksisitede hayatı tehdit eden aritmilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (172).

Tp-e aralığı: T dalgasının (Tp-e) pikinden T dalgasının bitiminin izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan aralığın süresidir (Şekil 5).



Şekil 5. Tp-e aralığı (173).

Tp-e aralığının ventriküllerin repolarizasyonunun transmural dağılımına karşılık gelebileceğini ve artan Tp-e aralığı ile Tp-e / QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (174).

Tp-e süresi 5-10 yaş arasında 71 ± 8.1 ms ve > 10 yaş olan çocuklarda ise 76 ± 8.4 ms'dir.

Tp-e / QT oranının her iki yaş grubu için de 0.21 ± 0.02 olarak kabul edilmektedir (174,175).

Enflamasyonda pro-inflamatuar sitokinlerin kardiyak dokuyu ve çeşitli mekanizmalar ile kalbin elektriksel ileti sistemini etkiledikleri çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu mekanizmalar şöyle özetlenebilir; kaspaz-3 aktivasyonu ile kardiyomiyosit apoptozu başlar ve kalpteki otonom merkezlerdeki nöronal ve glial apoptozise bağlı olarak otonomik disregülasyona oluşur (126,127). Enflamasyona bağlı olarak ayrıca immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) miyokarda infiltrasyonu, subendokardiyal kanama, interstisyel ve intrasellüler ödem, endotel hücre ödemi kardiyomiyosit nekrozu ve apoptozu, interstisyel fibrozis meydana gelmektedir. Yine enflamasyonda kardiyomiyositlerde hücre içi indirgenmiş L-tipi kalsiyum kanalları ve sarkoplazmik retikulum (SR) pompası etkilenecek, kardiyomiyositlerde Ca hemostazisi bozulur ve sonuç olarak kardiyak eksitabilitenin azaltarak yol açar (128). Bakteri LPS'si TLR ile etkileşir ve bunun sonucu olarak kardiyomiyositlerden TNF- α ekspresyonunu indükleyerek miyokard kontraktilitesinin

azalmasına sebep olmaktadır (177). Yine enflamasyonda nikotinamid-adenin dinükleotid sitokrom c redüktaz, sukinat sitokrom c redüktaz ve sitokrom c oksidaz gibi mitokondriyal enzim aktiviteleri önemli ölçüde azalmaktadır. Mitokondriyal kompleks II ve kompleks IV regülasyonundaki azalma ile miyokard ATP miktarı enflamasyonda azalarak miyokard fonksiyonlarının bozukluklarına neden olmaktadır (134).

Enflamasyonun yukarıdaki kardiyak etkilerinden dolayı elektrokardiyografide QTdis, QTc, Tp-e süreleri ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarında artış olmaktadır ve bu artış enflamatuvar olaylardaki kardiyak kaynaklı mortalitedeki aritmilerin sebebi olmaktadır (174).

Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada akut brusella endokarditine bağlı ölen hastaların yapılan otopsilerinde etkilenen aortik kapakta kronik lezyonların olduğu gösterilmiş, miyokardda tipik olarak lenfosit ve mononükleer hücrelerin fokal birikimleri ile düzensiz inerstisyel fibrozis bölgelerinin birleşiminden oluşan Aschoff nodüllerine benzer lezyonlar izlenmiştir (98).

2. MATERYAL-METOD

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmaya, Aralık 2016 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yatırılarak veya ayaktan takip edilen 3-18 yaş arası, bruselloz tanısı almış 42 hasta ve hastanemiz çocuk polikliniklerine başvurup herhangi bir hastalık tespit edilmemiş 2-18 yaş arası 39 vaka kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya hasta grubu olarak klinik belirti ve bulguların varlığında yüksek Brusella aglutinasyon titresi ($\geq 1/160$) ve/veya kan, kemik iliği kültüründe etkenin üretilmesi ile bruselloz tanısı konulan vakalar alındı.

Dışlanma kriterleri;

- Konjenital kalp hastalığı olanlar,
- Kronik hastalığı olanlar,
- Aritmi hastaları,
- AV bloğu olan hastalar,
- QT'yi uzatan ilaç kullanan hastalar,
- Herhangi bir konjenital anomalisi olan hastalar,
- Obesitesi olan hastalar,
- Brusella dışı enfeksiyon hastalığı olanlar vs. çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin bitiminde, kontrol grubunun ise poliklinik başvurularında vücut sıcaklıklarına, vücut ağırlıklarına, boylarına, hemogram parametrelerine, biyokimyasal parametrelerden ALT, AST, kreatinin, CK-MB ve troponin değerlerine, akut faz reaktanlarından ise ESH ve CRP değerlerine bakıldı. Hastaların ve kontrol grubunun istirahat halindeki sistolik ve diastolik kan basınç değerlerine, kalp hızlarına ve istirahat halindeki 12 kanallı elektrokardiyogramlarına bakıldı.

Hastaların tüm biyokimyasal, tam kan, kardiyak tetkikler ve serolojik analizleri Yüzüncü Yıl Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında yapıldı.

Biyokimyasal parametrelerden CK-MB, kreatinin, ALT ve AST ARCHITECT c8000 cihazında değerlendirildi. Troponin ise ARCHITECT i1000 SR cihazı

değerlendirildi. Tam kan sayımı için 1-2 ml kan EDTA'lı tüpe alınmış olup ve BECKMAN COULTER LH 780 kan sayım cihazında değerlendirildi. Sedimentasyon hızına Alaris ALS-100 Auto ESR Analyzer cihazı ile bakıldı. CRP değerine DADE BEHRING BN// LABOTEST cihazı ile bakıldı.

ALT için normal referans aralığı 10-35 U/L idi ve >42 U/L değeri ALT yüksekliği, AST için normal referans aralığı 10-40 U/L idi ve >45 U/L değeri AST yüksekliği olarak kabul edildi (178). CK-MB için normal referans aralığı 18-62 U/L idi ve >62 değeri CK-MB yüksekliği olarak kabul edildi (161). Troponin için normal referans aralığı 0.04 ile 0.07 ng/mL olup > 0.07 ng/mL troponin yüksekliği olarak kabul edildi (179). ESH için normal referans aralığı 0-20 mm/s idi ve >20 mm/s değeri ESH için yüksek olarak kabul edildi (180). CRP için normal referans aralığı 0-5 mg/l idi ve >5 değeri CRP yüksekliği olarak kabul edildi (180).

EKG ölçümleri için 12 kanallı EKG kayıtları alındı. EKG kayıtları; Electrocardiograph model ECG-1350K Nihon-Kohden Corporation aleti kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı.

P dalgası: P dalgası P'nin başından sonuna kadar olan süre olarak hesaplandı (88) (Şekil 2).

En uzun P süresi Pmax olarak, en kısa P süresi ise Pmin olarak hesaplandı. Pdis, Pmax ile Pmin süreleri arasındaki fark olarak hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

QT aralığı: QRS kompleksinin başından T dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan süre QT aralığı olarak ölçüldü. T dalgasının olmadığı durumda QT ölçülmedi (88) (Şekil 2).

En uzun QT süresi QTmax olarak, en kısa QT süresi ise QTmin olarak hesaplandı. QTdis, QTmax ile QTmin süreleri arasındaki fark olarak hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

QTc (Düzeltilmiş QT değeri): Kalp hızına göre düzeltilmiş QT değeri, Bazett formülü ile hesaplandı.

Bazett formulu: QT süresi / $\sqrt{R-R}$

En uzun QTc süresi QTcmax olarak, en kısa QTc süresi ise QTcmin olarak hesaplandı. QTcdis, QTcmax ile QTcmin süreleri arasındaki fark olarak hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı

Tp-e intervali: T-dalgasının en tepe noktasından T dalgasının izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan süre olarak hesaplandı (Şekil 5).

Bruselloz hastalarının tedavisinde; 8 yaş altında olanlar için TMP-SMX (TMP 10 mg/kg/gün; max 480 mg/gün ve SMX 50 mg/kg/gün; max 2.4 g/gün olacak şekilde, oral) ve Rifampisin (15-20 mg/kg/gün; max 600-900 mg/gün olacak şekilde, oral), 8 yaş ve üstünde olanlar için Doksisiklin (2-4 mg/kg/gün; max 200 mg/gün olacak şekilde, oral) ve Rifampisin (15-20 mg/kg/gün; max 600-900 mg/gün olacak şekilde, oral) kombinasyonu verildi. Sakroiliak eklem tutulumu olan 8 yaş ve üstü hastaların tedavi kombinasyonlarına Gentamisin (3-5 mg/kg/gün) 14 gün IM alacak şekilde eklendi. Tedavi süresi; diz, el bileği, ayak bileği, dirsek gibi eklem tutulumlarında 6 hafta, sakroiliak eklem tutulumunda ise 3 ay olacak şekilde düzenlendi.

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.04.2017 tarihli toplantısı 04 nolu kararı ile kabul edilmiştir.

2.1. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin Kontrol grubu ile karşılaştırmasında Student t testi; Hasta grubunda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırmada ise Eş Yapma t testi yapılmıştır. Bu özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

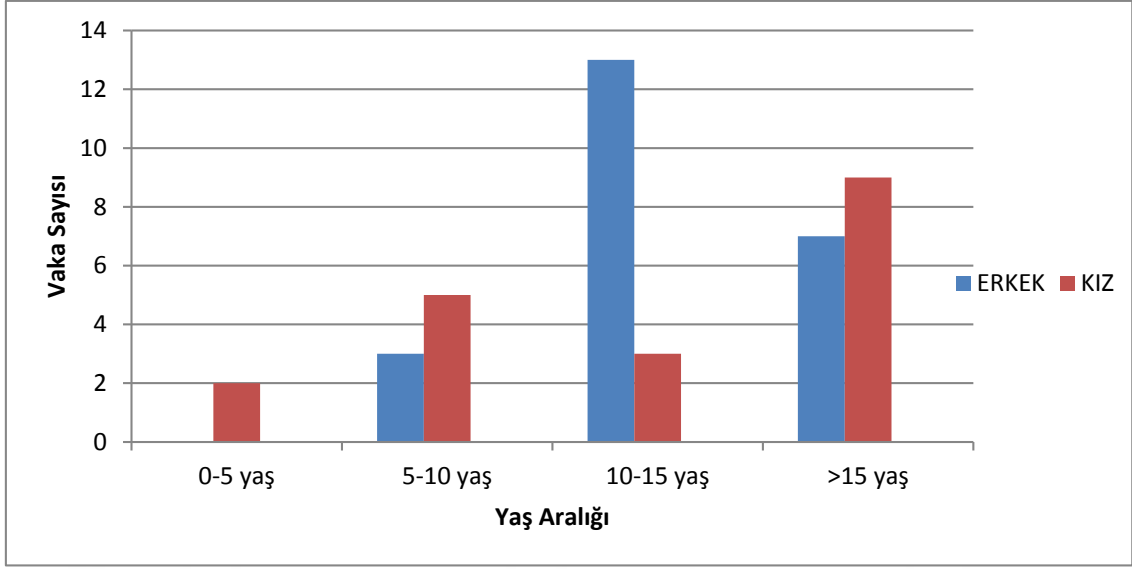
3. BULGULAR

Bu çalışmaya, Aralık-2016 / Ağustos-2017 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yatırılarak veya ayaktan takip edilen 3-18 yaş arası, bruselloz tanısı almış 42 hasta ve hastanemiz çocuk polikliniklerine başvurup herhangi bir hastalık tespit edilmemiş 3-18 yaş arası 39 vaka kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet farkı gözetilmeden dahil edildi. Hasta grubu yaş ortalaması $12,9 \pm 3,6$ yıl iken, kontrol grubu yaş ortalaması $11,66 \pm 4,47$ yıl idi. Hasta grubunun 23'ü (%54.8) erkek, 19'u (%45.2) kız idi, kontrol grubunun 18'i (%46.2) erkek, 21'i (% 53.8) kız idi (Tablo 3).

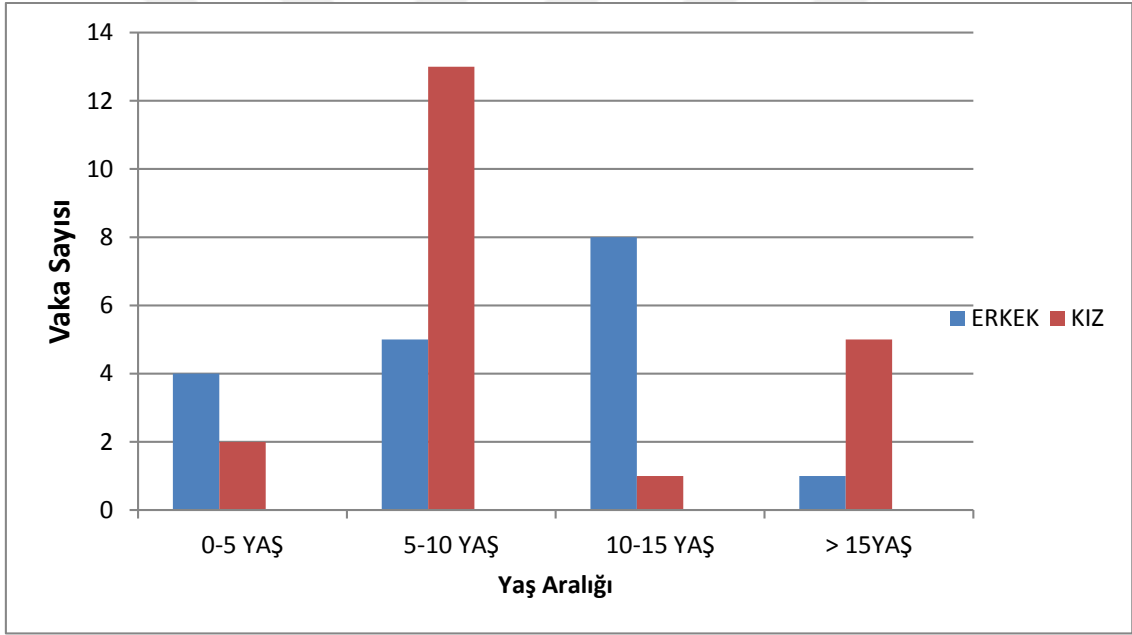
Hasta grubu (n=42) olgularının 2'si (%4.7) 0-5 yaş arası, 8'i (% 19) 5-10 yaş arası, 16'sı (% 38) 10-15 yaş arası, 16'sı ise (% 38) >15 yaş olarak saptandı. Her 2 grup arasında cinsiyet yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları şekil 6-9'da gösterilmektedir.

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

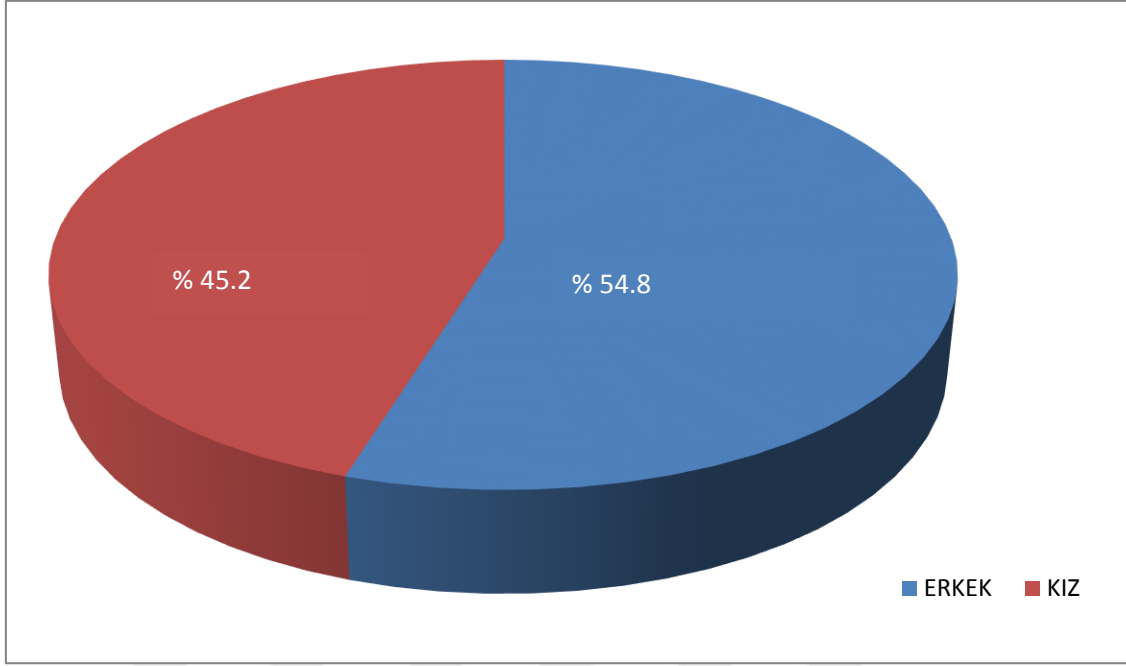
	Hasta grubu (n=42)	Kontrol grubu (n=39)	p değeri
Yaş	$12,98 \pm 3,60$	$11,66 \pm 4,47$	0.01
Cinsiyet (E) (K)	23 (%54.8) 19 (%45.2)	18 (%46.2) 21 (%53.8)	0.673
Boy (cm)	$149,42 \pm 20,32$	$148,56 \pm 25,04$	0.557
Kilo (kg)	$41,73 \pm 15,50$	$40,67 \pm 16,69$	0.611
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$106,9 \pm 9,2$	$104,5 \pm 11,2$	0.571
Diastolik kan basıncı (mmHg)	$69,6 \pm 6,6$	$67,6 \pm 7,9$	0.280
Nabız (atım/dakika)	$88,8 \pm 17,6$	$87,6 \pm 16,6$	0.004



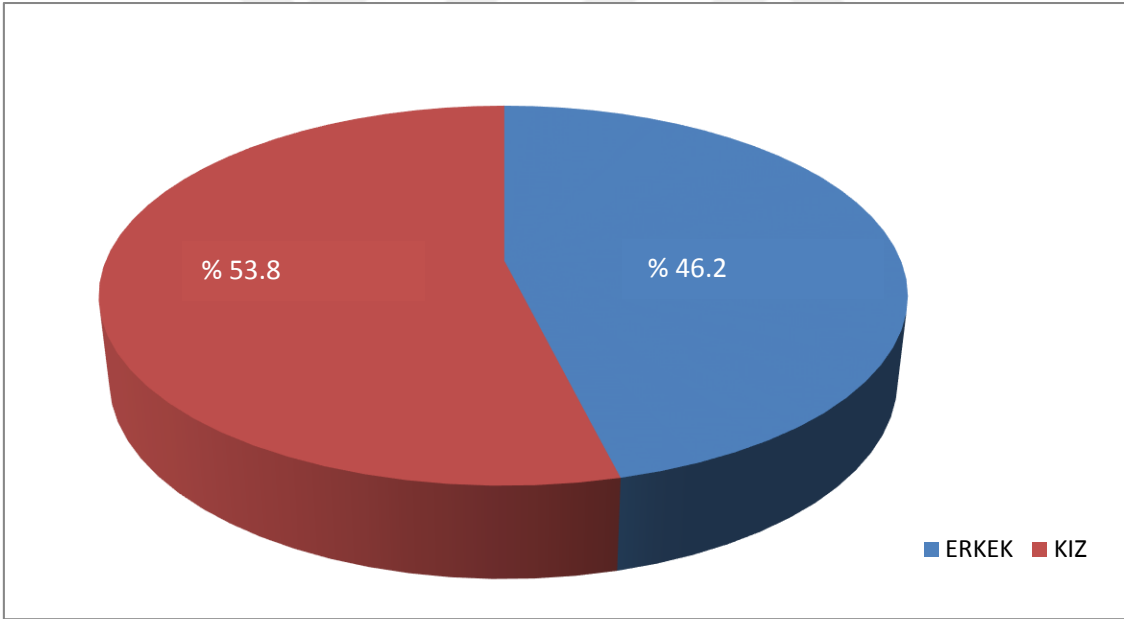
Şekil 6. Bruselloz hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımı



Şekil 7. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

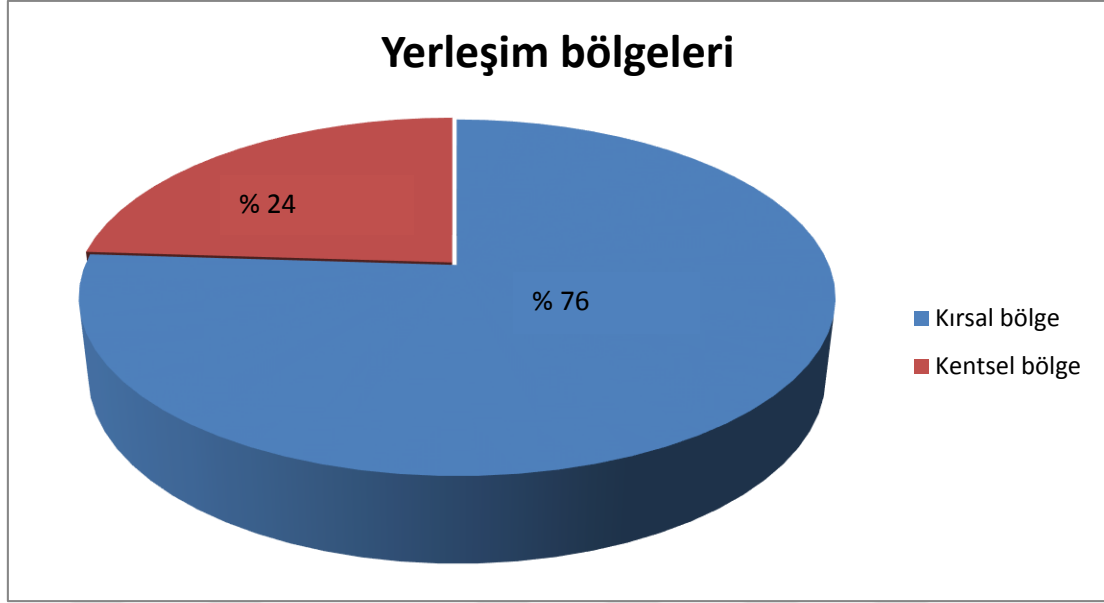


Şekil 8. Bruselloz hastalarının cinsiyet dağılımı



Şekil 9. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Hastaların 34'ünde (%80.9) kaynatılmamış süt ile yapılmış taze peynir yeme öyküsü, 17'sinde (%23.6) hayvancılıkla uğraş öyküsü, 5'inde (%11.9) brusella tanısı almış aile bireyi mevcuttu. Hastaların %76' sı kırsal bölgede, %24'ü kentsel bölgede yaşamakta idi (Şekil 10).



Şekil 10. Hastaların yerleşim bölgelerine göre dağılımları

Başvuru sırasında hastaların 28'inde (%66.6) eklem ağrısı, 19'unda (%45.2) ateş, 12'sinde (%28.5) terleme, 10' unda (%23.8) kemik ve kas ağrısı, 8' inde (%19) kilo kaybı, 6'sında (%14.2) halsizlik, 20'sinde (%28.6) iştahsızlık şikayetleri bulunmakta idi. Diğer başvuru şikayetlerinin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların başvuru şikayetleri

Şikayet	Sayı (%)
Eklem ağrısı	28 (66.6)
Ateş	19 (45.2)
Terleme	12 (28.5)
Kemik ağrısı	10 (23.8)
Kilo kaybı	8 (19)
Halsizlik	6 (14.2)
Karın ağrısı	3 (7.1)
Boyunda şişlik	3 (7.1)
Baş ağrısı	2 (4.7)
Bulantı - kusma	2 (4.7)
Yürüyememe	1 (2.3)

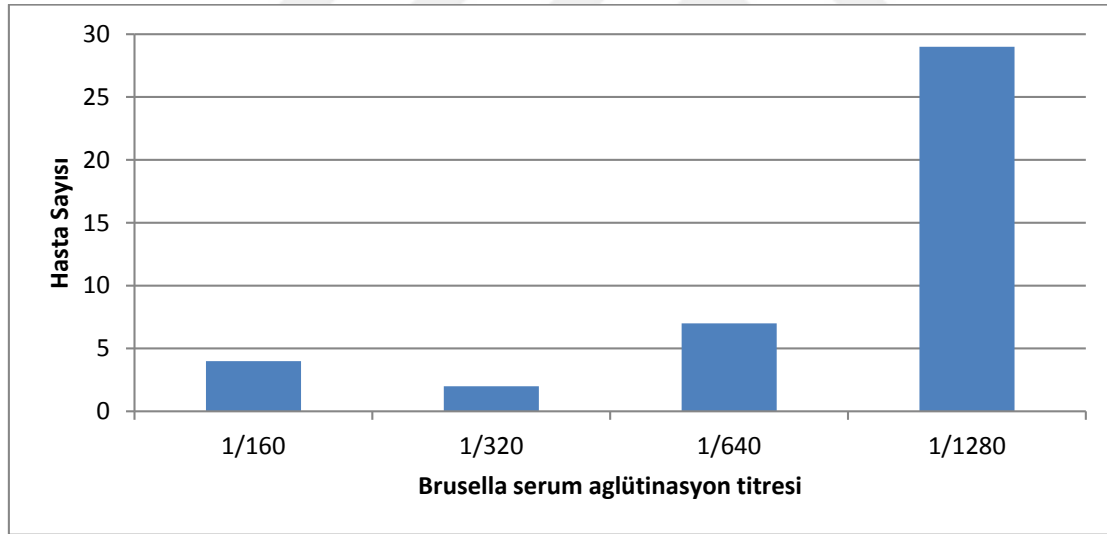
Hastaların 16'sında (%38) fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. 16 (%38) hastada ateş, 15 (%35.7) hastanın kalça ekleminde hassasiyet, 13 (%30.9) hastada diz ekleminde hassasiyet, 5 (%11.9) hastanın diz ekleminde artrit, 3 (%7.1) hastada submandibular LAP, 1(%2.3) hastada hepatomegali ve splenomegali, 2

(%4.7) hastada kardiyak üfürüm tespit edildi. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları tablo 5’te verilmiştir. Üfürümü olan iki hastanın ekokardiografik incelemesinde brusella ile birliktelik gösteren akut romatizmal kardit olduğu tespit edildi.

Tablo 5. Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları

Fizik muayene	n(%)
Ateş >38°C	16(38)
Eklem ağrısı	15(35.7)
Ağrılı yürüme güçlüğü	8(19)
Artrit	5(11.9)
LAP	3(7.1)
Üfürüm	2(4.7)
Hepatosplenomegali	1(2.3)

Laboratuar bulguları incelendiğinde; 42 bruselloz hastasının, 4’ünde (%9.5) brusella serum aglütinasyon titresi 1/160, 2’sine (%4.7) 1/320, 7’sinde (%16.6) 1/640 arası, 29’unda (%69) 1/1280 ve üzeri saptandı (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların Brusella serum aglütinasyon titre değerleri

Bruselloz hastalarından 4(%9.5) hastada lökopeni, 2 (%4.7) hastada nötroopeni, 23(%54.7) hastada CRP yüksekliği, 19 (%45.2) hastada ESH yüksekliği, 11(%26) hastada ALT yüksekliği, 10 (%23.8) hastada AST yüksekliği saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların laboratuvar bulguları

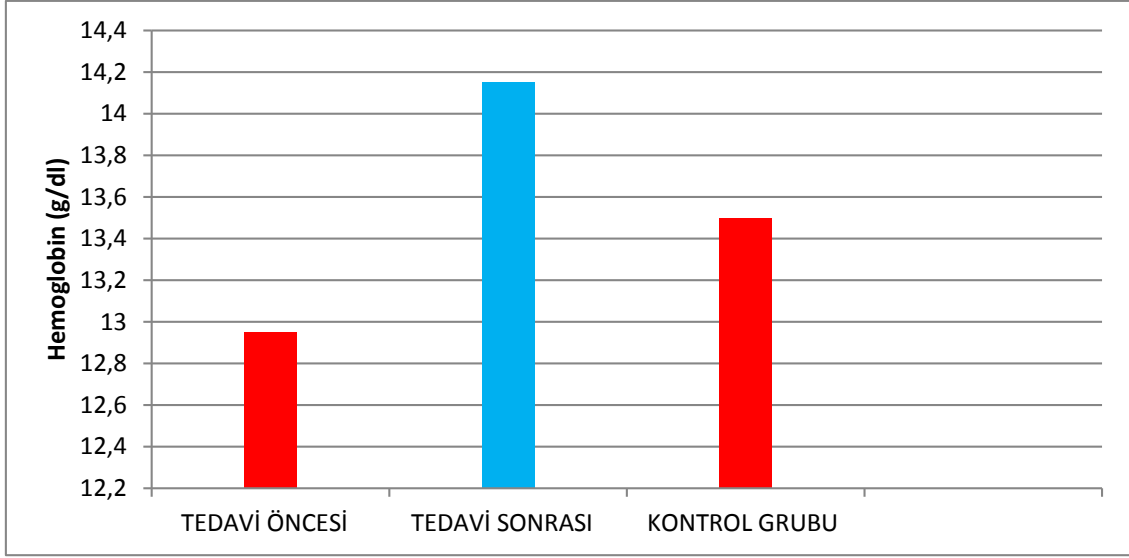
Laboratuvar Bulguları	Hasta Sayısı (%)
Anemi	14 (% 33)
Trombositopeni	2 (% 4.7)
Lökopeni	4 (% 9.5)
Nötropeni	2 (% 4.7)
CRP yüksekliği	23 (% 54.7)
ESH yüksekliği	19 (% 45.2)
ALT >42 U/L	11 (% 26)
AST >45 U/L	10 (% 23.8)

Bruselloz hasta grubu ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

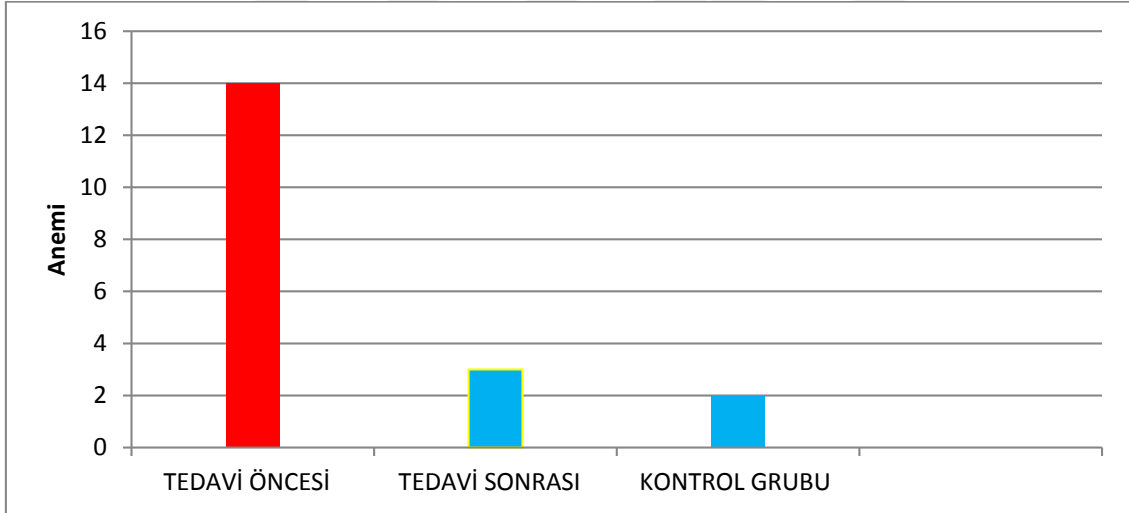
	Tedavi öncesi (A) (n=42)	Tedavi sonrası (B) (n=42)	Kontrol (C) (n=39)	P (A-B)	P(A-C)	P (A-B-C)
Lökosit (mm3)	6780.9 ± 1963.1	7369 ± 2275.7	7441 ± 1981.8	0.208	0.136	0.290
Hemoglobin (g/dl)	12.95 ± 1.57	14.15 ± 1.37	13.50 ± 1.02	<0.001	0.069	0.001
Hematokrit (%)	39.46 ± 4.90	42.91 ± 4.14	40.82 ± 2.88	0.001	0.136	0.001
Trombosit (mm3)	266 ± 82	285 ± 74	312 ± 79	0.266	0.014	0.037
MPV (fL)	7.85 ± 0.99	7.60 ± 0.98	7.66 ± 1.13	0.246	0.430	0.516
AST (U/L)	39.64 ± 9.48	23.88 ± 5.79	27.58 ± 18.34	0.001	0.032	0.002
ALT (U/L)	34.57 ± 6.36	15.88 ± 6.16	21.17 ± 1.01	0.002	0.123	0.023
CK-MB (U/L)	26.06 ± 12.52	29.22 ± 10.34	33.98 ± 16.24	0.212	0.016	0.028
Troponin (µg/L)	0.001095 ± 0.00	0.001238 ± 0.00	0.001128 ± 0.00	0.401	0.797	0.653
ESH (mm)	24.78 ± 16.62	10.45 ± 8.87	-	<0.001		
CRP (mg/l)	15.51 ± 22.03	4.48 ± 5.6	-	0.002		

Hb’nin tedavi sonrası değeri, tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p=0.018$), ancak tedavi öncesi ve kontrol grubu arasındaki Hb değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.069$)(Şekil 12).



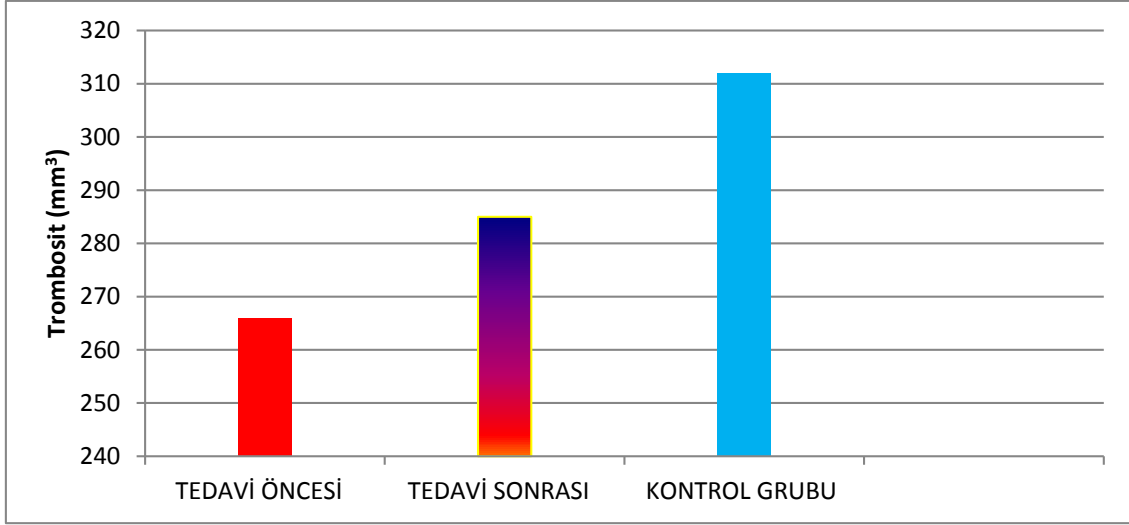
Şekil 12. Grupların Hb değerleri

Bruselloz hastalarının 14'ünde (%33) tedavi öncesinde anemi saptandı, tedavi sonrasında ise 3 kişide (%7) anemi saptandı. Kontrol grubunda ise 2 kişide (%5) anemi saptandı (Şekil 13).



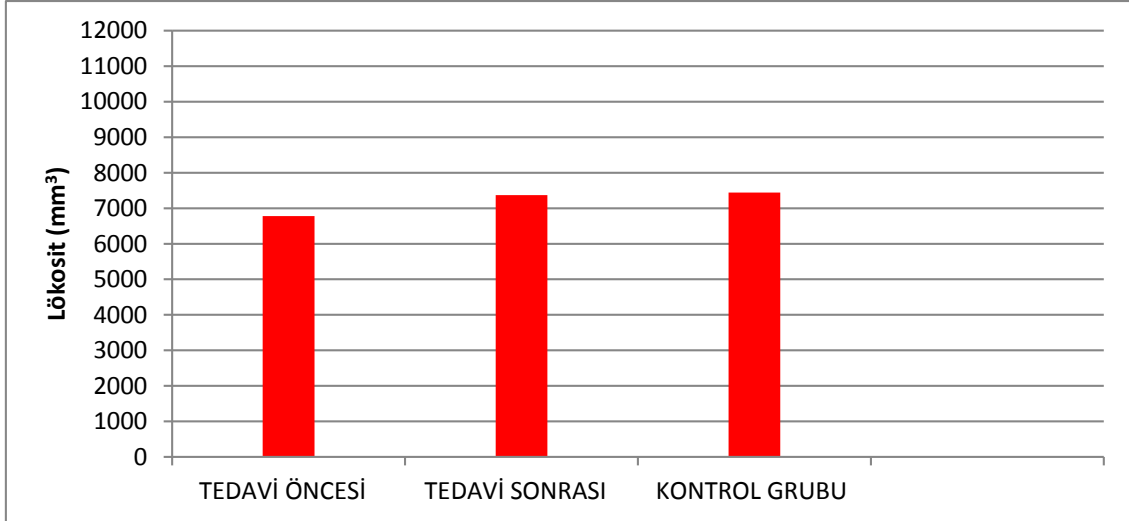
Şekil 13. Gruplardaki anemili hasta sayıları

Bruselloz hastalarında trombosit'in tedavi öncesi değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.014$)(Şekil 14), ancak tedavi öncesi trombosit değeri ile tedavi sonrası trombosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.266$). Brusella hastalarının 2'sinde (%4.7) tedavi öncesinde trombositopeni mevcut iken tedavi sonrasında trombositopeni saptanmadı, kontrol grubunda ise 1 kişide (%2.5) trombositopeni saptandı.



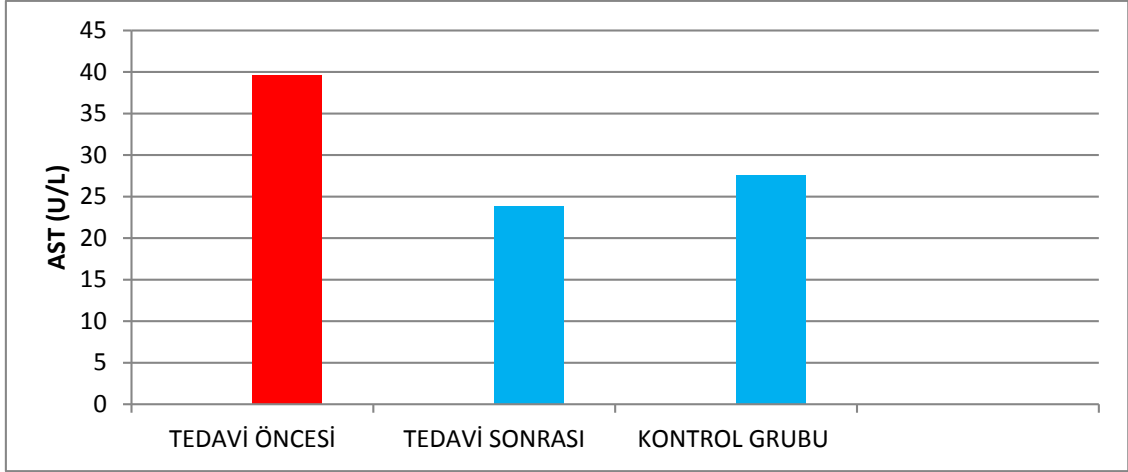
Şekil 14. Grupların trombosit değerleri.

Bruselloz hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası lökosit değerleri ile tedavi öncesi ve kontrol grubunun lökosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.208$, $p=0.136$) (Şekil 15). Brusella hastalarından 4 (%9.5) hastada tedavi öncesinde lökopeni mevcut iken tedavi sonrasında 1 (%2.4) hastada lökopeni saptandı, kontrol grubunda ise lökopeni saptanmadı.



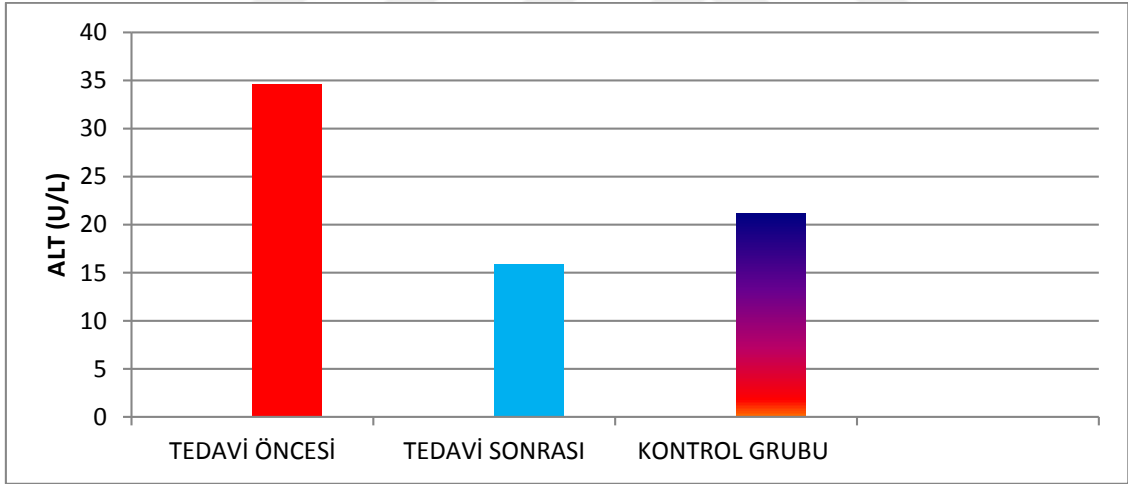
Şekil 15. Grupların lökosit değerleri.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi AST değerleri, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$, $p=0.032$) (Şekil 16).



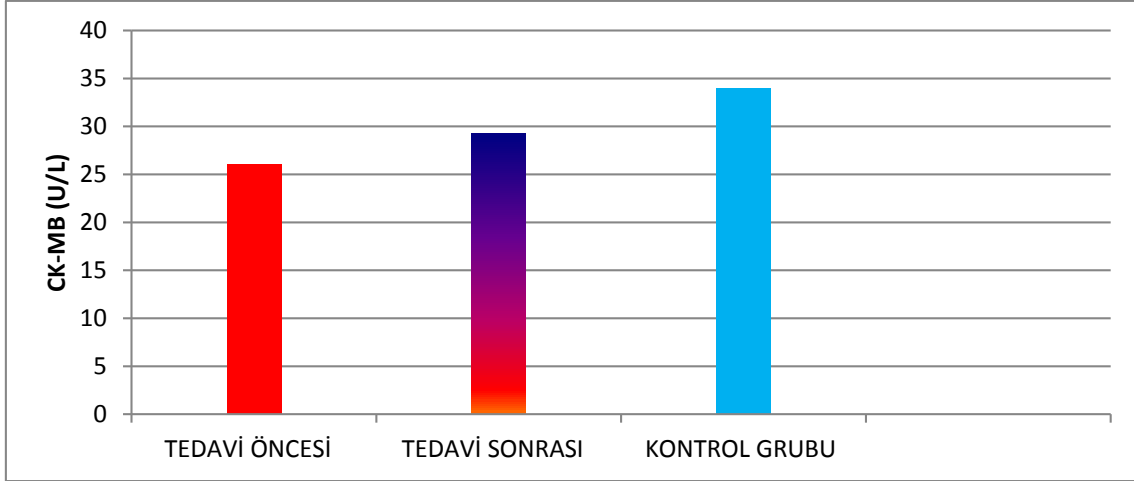
Şekil 16. Grupların AST değerleri.

Bruselloz hastalarının tedavi öncesi ALT değerleri, tedavi sonrası ALT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p= 0.002$), ancak tedavi öncesi ile kontrol grubu ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.123$) (Şekil 17).



Şekil 17. Grupların ALT değerleri.

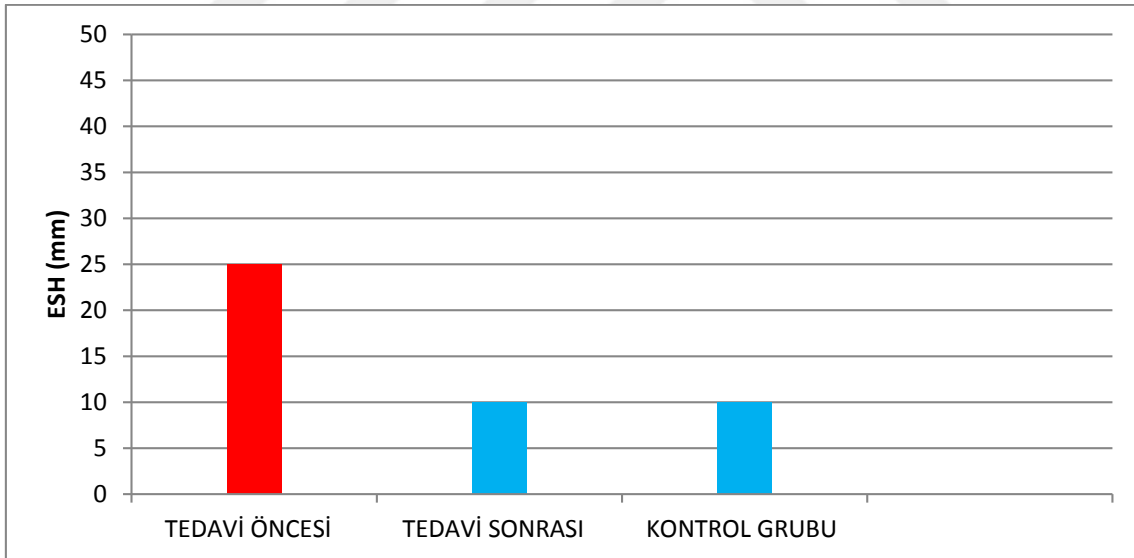
Bruselloz hastalarında CK-MB'nin tedavi öncesi değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p= 0.016$), ancak tedavi öncesi CK-MB değeri ile tedavi sonrası CK-MB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.212$) (Şekil 18). Tüm grupların CK-MB değeri normal referans aralığında idi.



Şekil 18. Grupların CK-MB değerleri.

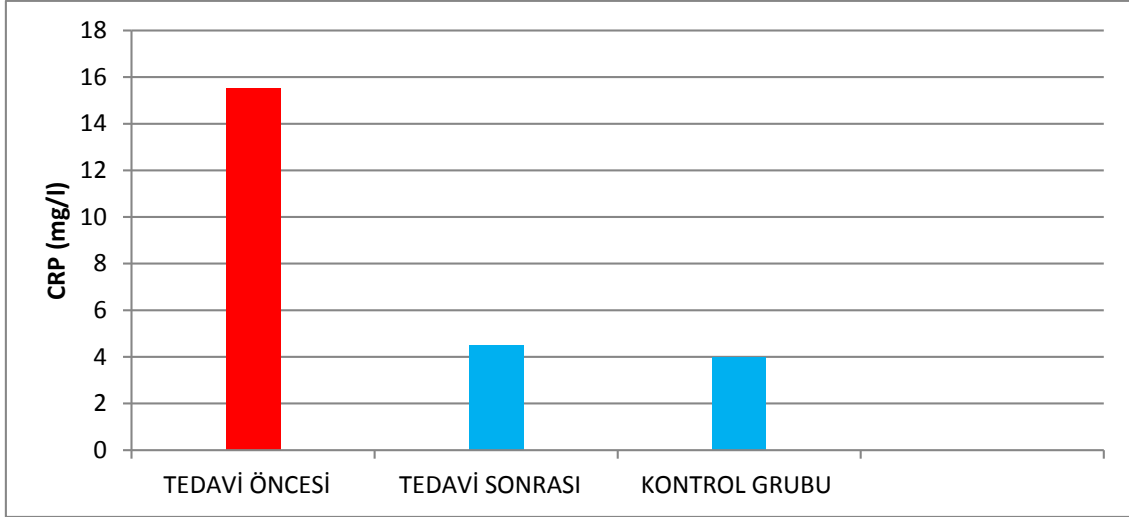
Her 2 grup arasında troponin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.653$).

Bruselloz hastalarının tedavi öncesi ESH değerleri, tedavi sonrası ESH değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 19).



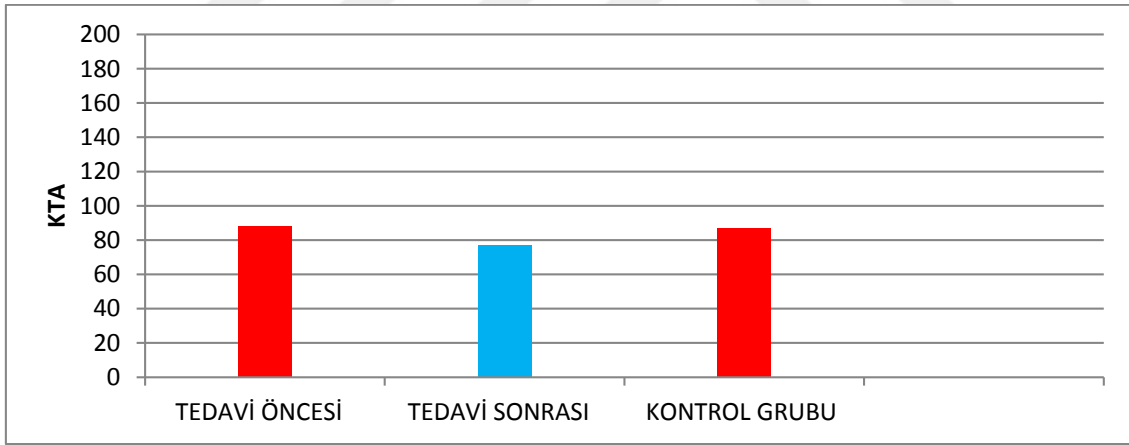
Şekil 19. Grupların ESH değerleri.

Bruselloz hastalarının tedavi öncesi CRP değeri, tedavi sonrası CRP değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.002$)(Şekil 20).



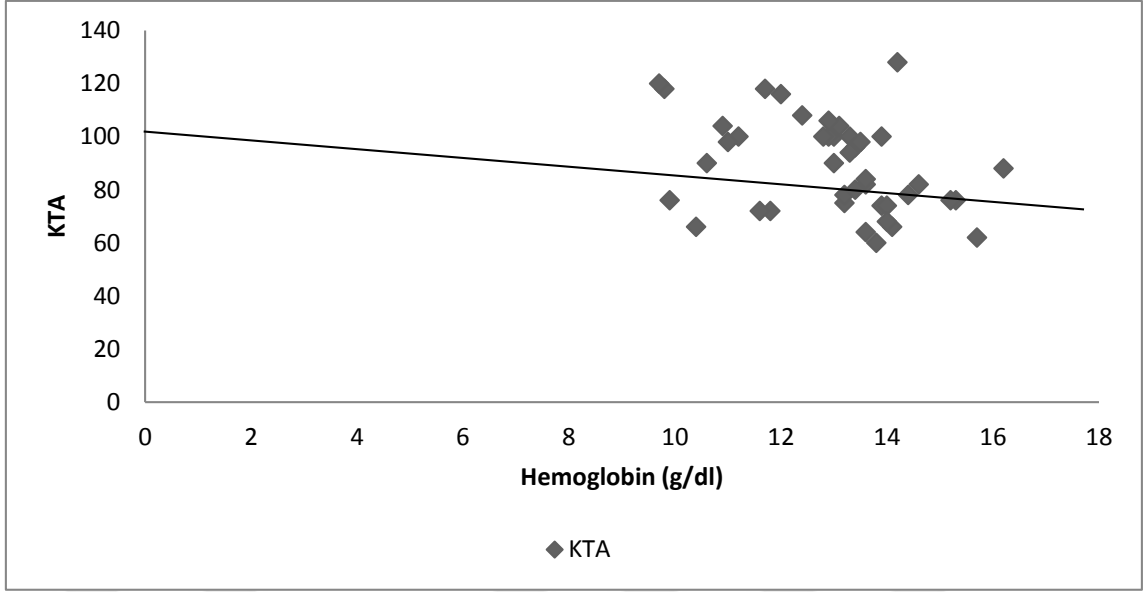
Şekil 20. Grupların CRP değerleri.

Bruselloz hastalarının tedavi öncesi Kalp tepe atımı (KTA) değerleri, tedavi sonrası değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.003$), bruselloz hastalarının tedavi sonrası KTA değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.006$) (Şekil 21).



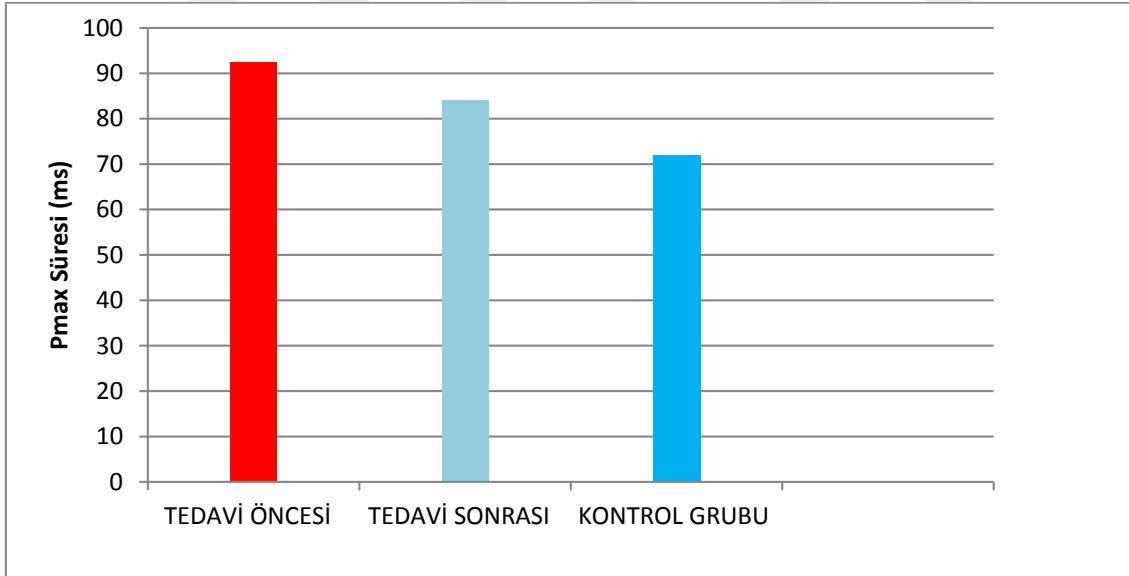
Şekil 21. Grupların KTA değerleri.

KTA ile Hb ve Hct değerleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.371$, $p=0.016$) (Şekil 22).



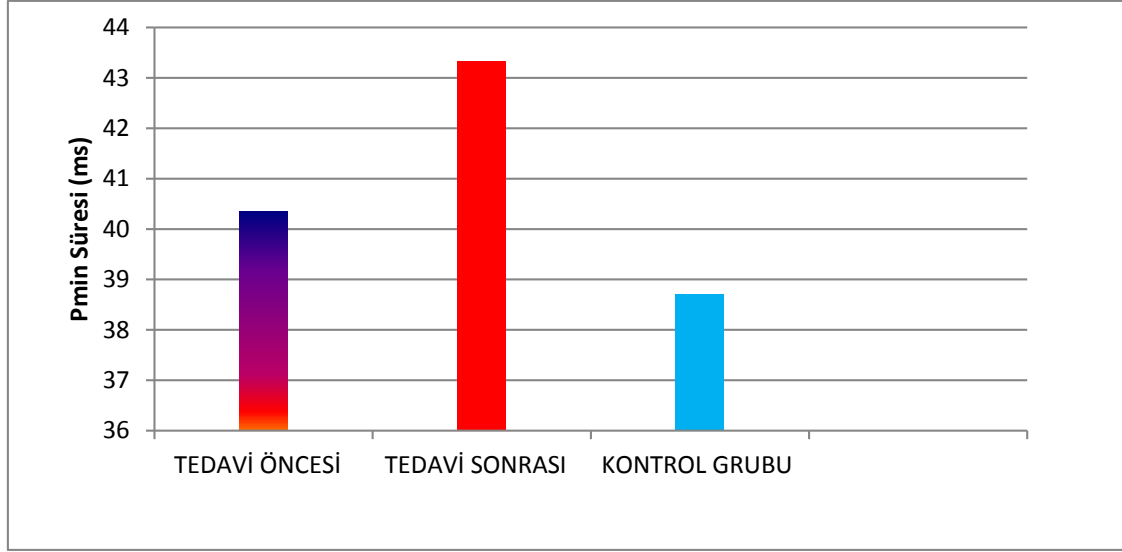
Şekil 22. KTA ile Hb arasındaki korelasyon grafiği.

Bruselloz hastalarının tedavi öncesi Pmax süresi, tedavi sonrası ve kontrol grubu Pmax sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p= 0.007$, $p<0.001$) (Şekil 23).



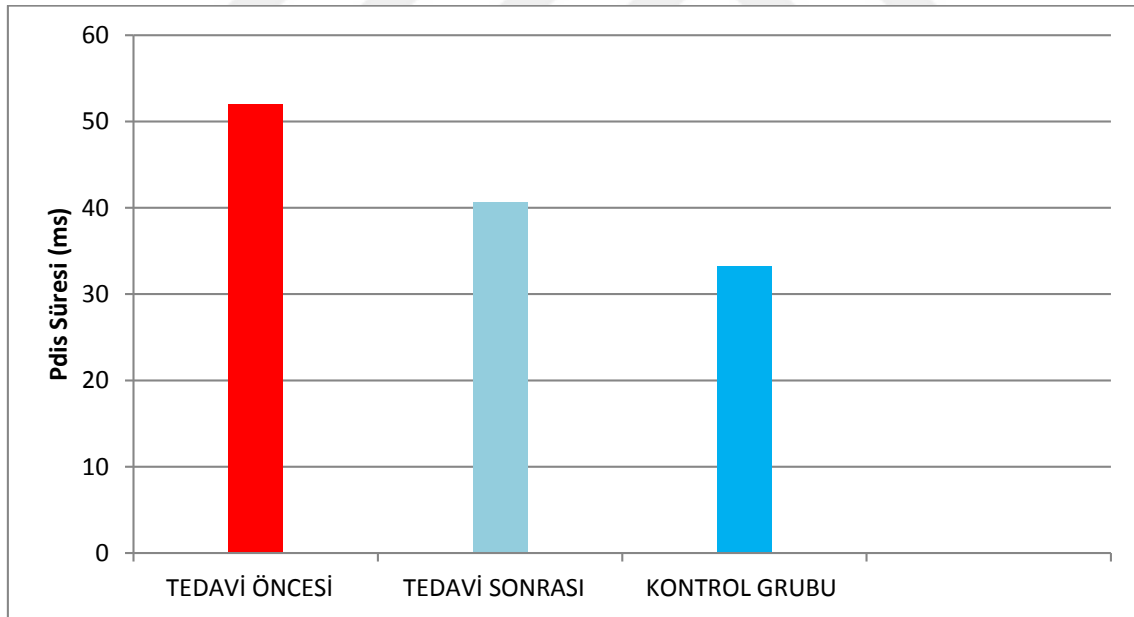
Şekil 23. Pmax süresinin gruplar arası değeri.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi Pmin süresi ile tedavi sonrası ve kontrol grubu Pmin süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.066$, $p=0.272$), ancak hastaların tedavi sonrası Pmin süresi, kontrol grubu Pmin süresine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.005$)(Şekil 24).



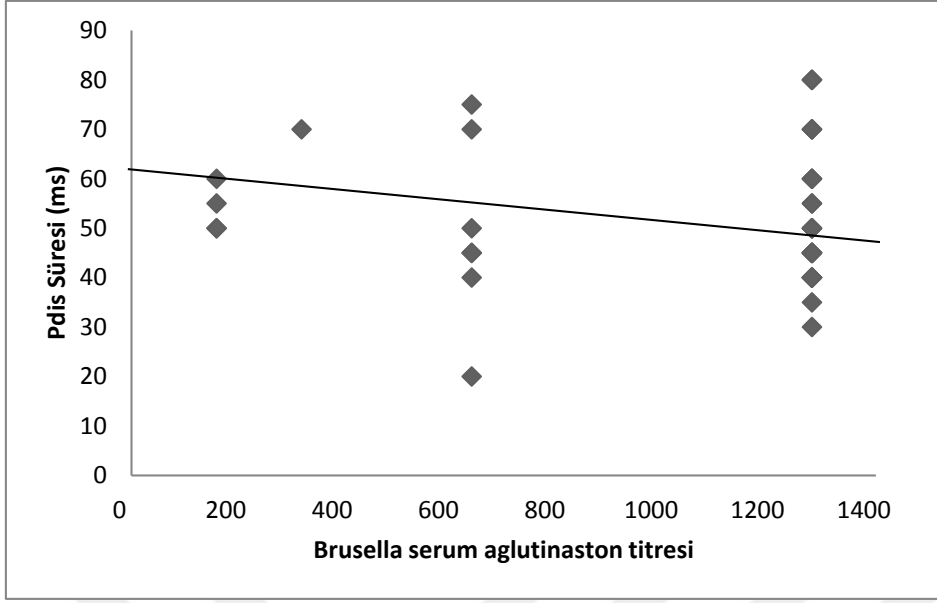
Şekil 24. Pmin süresinin gruplar arası değeri.

Bruselloz hastalarının tedavi öncesi Pdis süresi, tedavi sonrası ve kontrol grubu Pdis sürelerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 25).



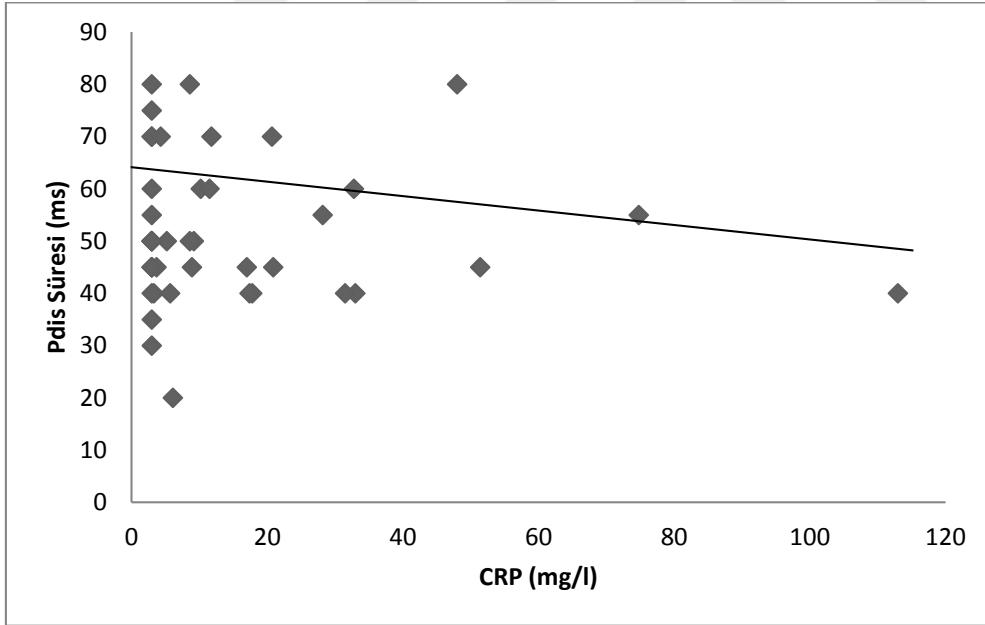
Şekil 25. Pdis süresinin gruplar arası değeri.

Pdis süresi ile Brusella SAT arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.055$, $p=0.727$) (Şekil 26).



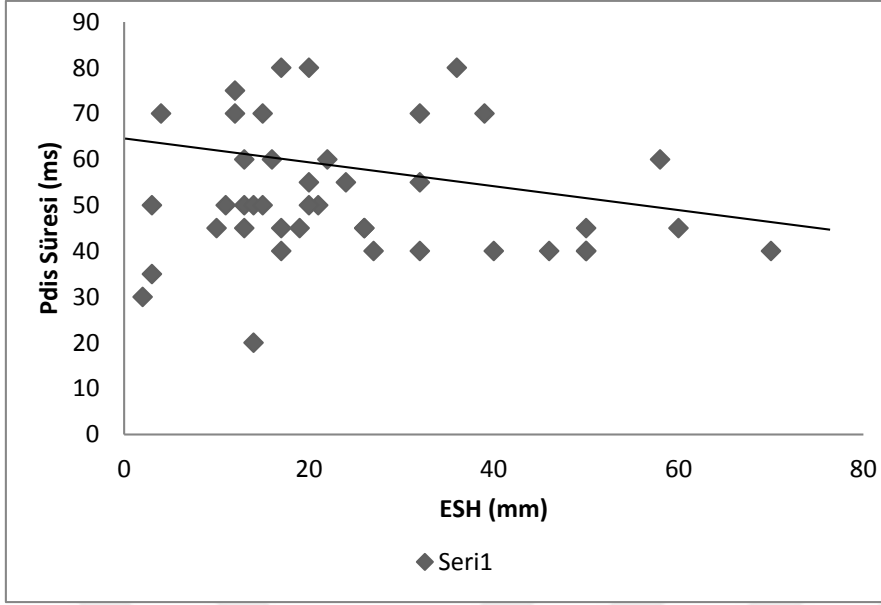
Şekil 26. Pdis süresi ile SAT arasındaki korelasyon grafiği.

Pdis süresi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.045$, $p=0.773$) (Şekil 27).



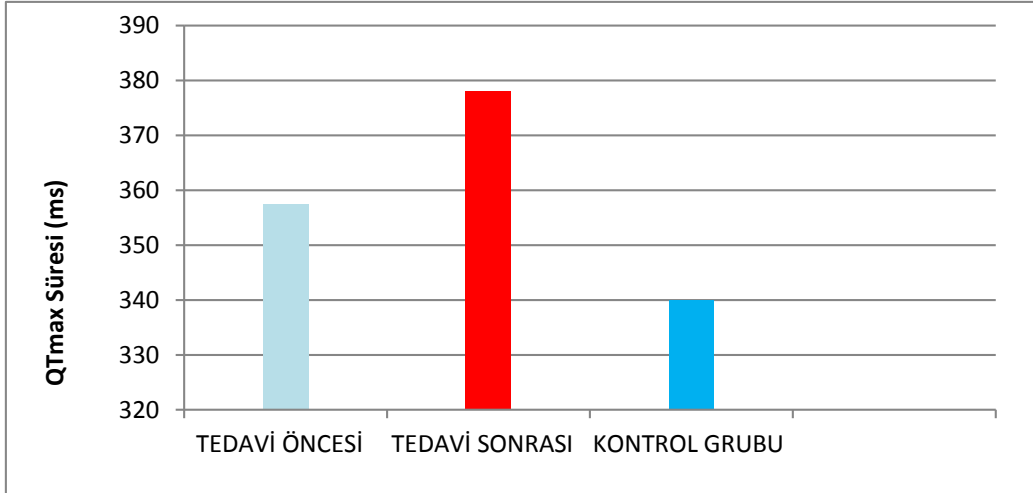
Şekil 27. Pdis süresi ile CRP arasındaki korelasyon grafiği.

Pdis süresi ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.108$, $p=0.496$) (Şekil 28).



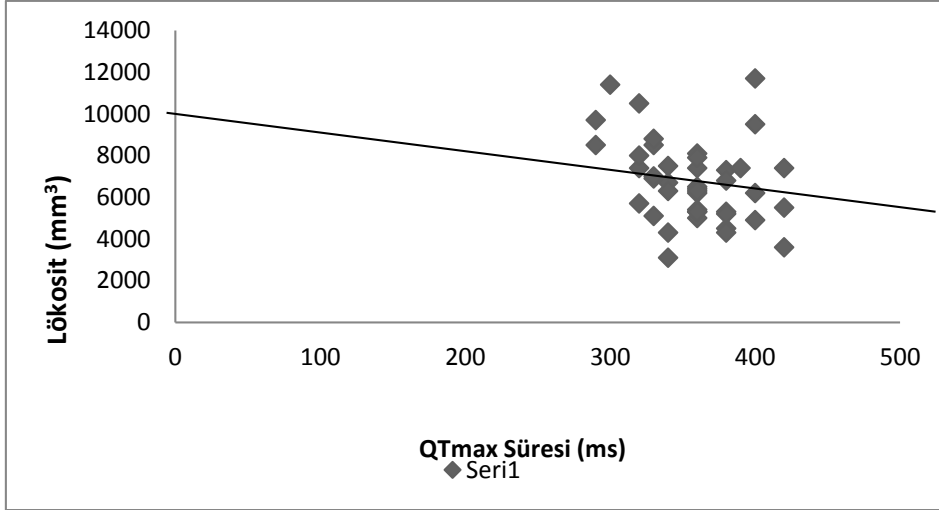
Şekil 28. Pdis süresi ile ESH arasındaki korelasyon grafiği.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi QTmax süresi, tedavi sonrası QTmax süresine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.007$), hastaların tedavi sonrası QTmax süresi, kontrol grubu QTmax süresine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Hastaların tedavi öncesi QTmax süresi, kontrol grubu QTmax süresine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.019$) (Şekil 29).



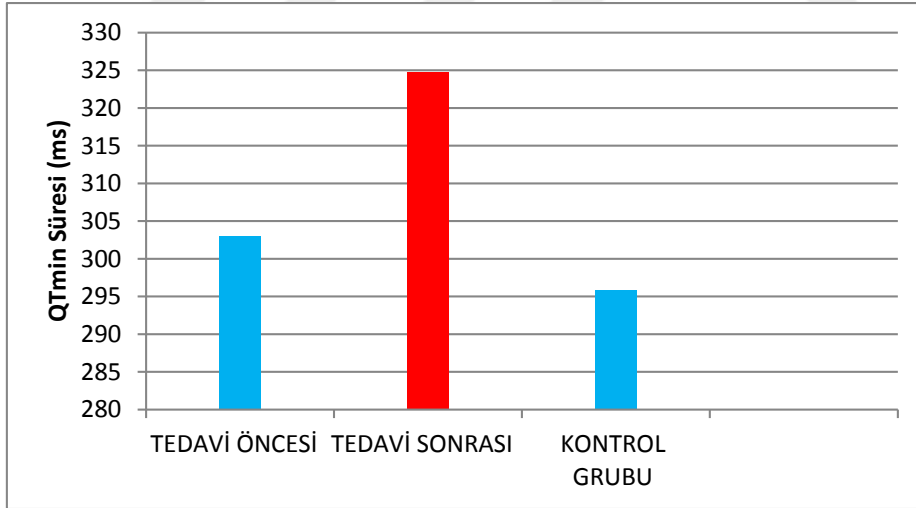
Şekil 29. QTmax sürelerinin gruplar arası değeri.

QTmax süresi ile WBC arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.327$, $p=0.034$) (Şekil 30).



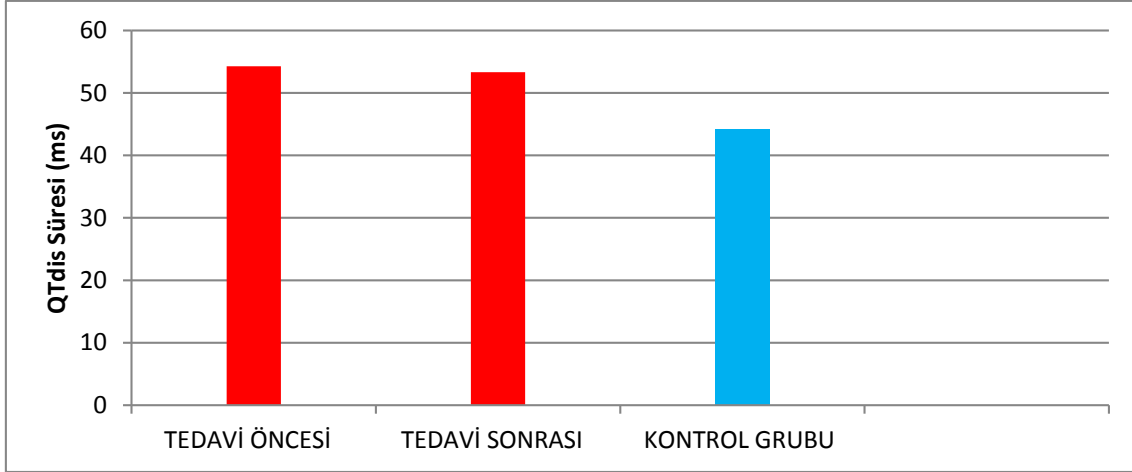
Şekil 30. QTmax süresi ile Lökosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi QTmin süresi, tedavi sonrası QTmin süresine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.001$), hastaların tedavi sonrası QTmin süresi kontrol grubu QTmin süresine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Hastaların tedavi öncesi QTmin süresi ile kontrol grubunun QTmin süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.323$)(Şekil 31).



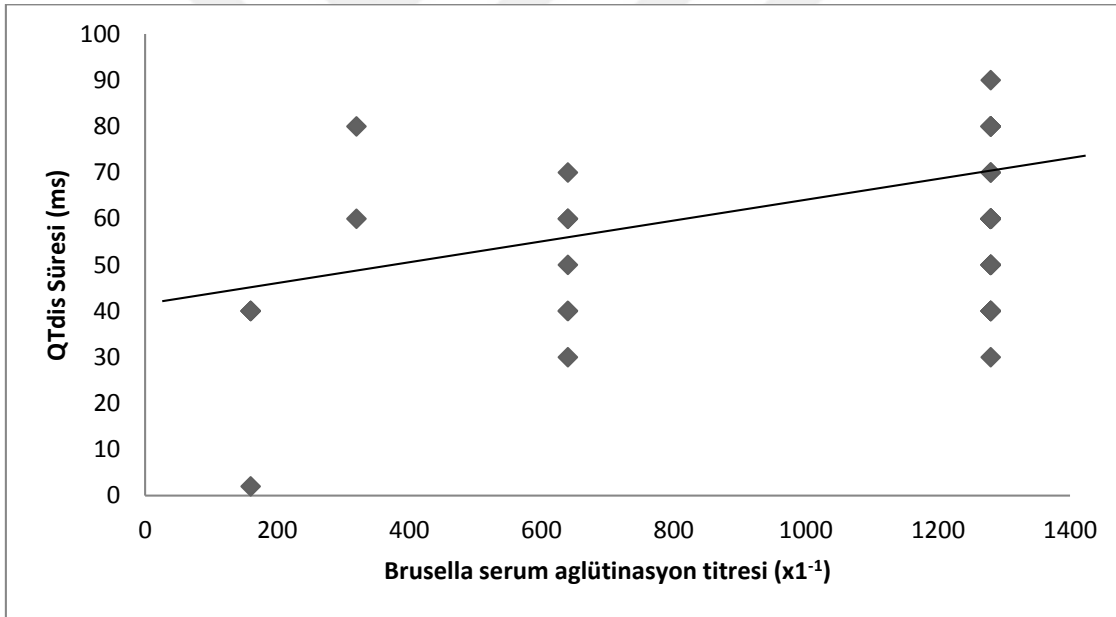
Şekil 31. QTmin süresinin gruplar arası değeri.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası QTdis süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.01$, $p=0.03$). Tedavi öncesi QTdis süresi ile tedavi sonrası QTdis süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.802$) (Şekil 32).



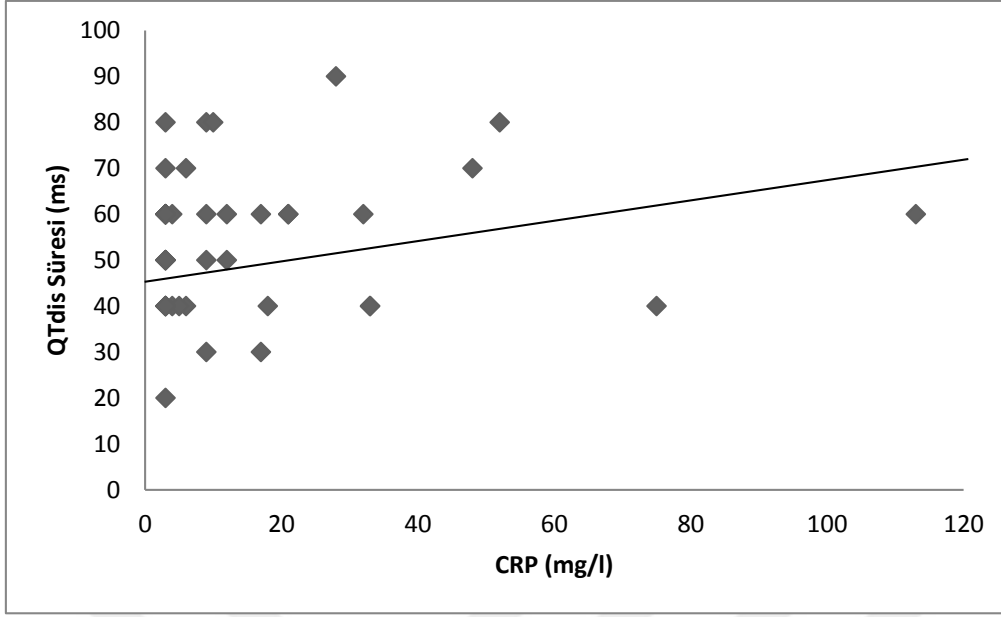
Şekil 32. QTdis süresinin gruplar arası değeri.

Brusella SAT ile QTdis süresi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.321$, $p=0.038$)(Şekil 33).



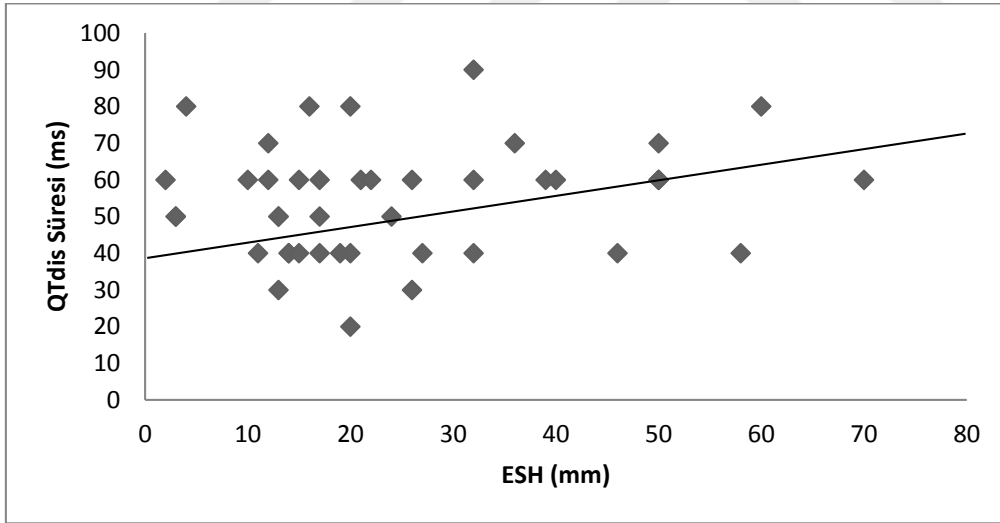
Şekil 33. QTdis süresi ile SAT arasındaki korelasyon grafiği.

QTdis süresi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=0.119$, $p=0.452$) (Şekil 34).



Şekil 34. QTdis süresi ile CRP arasındaki korelasyon grafiği.

QTdis süresi ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=0.164$, $p=0.300$) (Şekil 35).

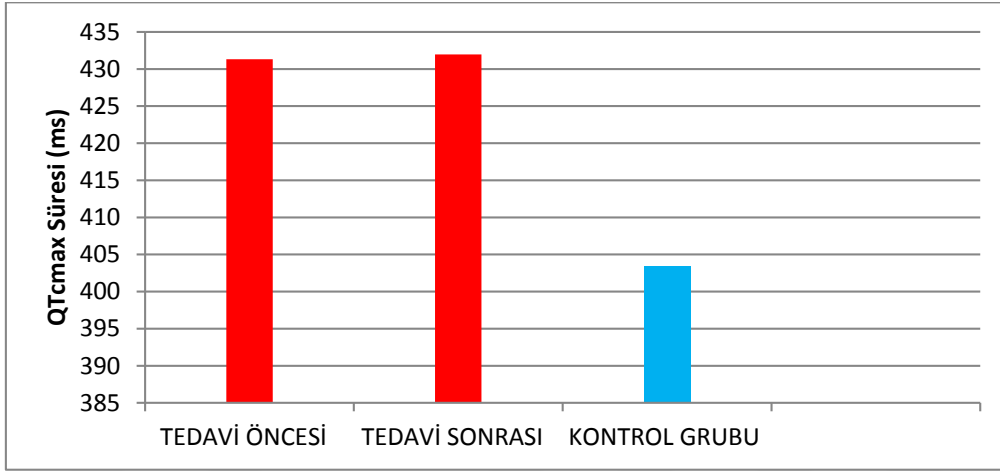


Şekil 35. QTdis süresi ile ESH arasındaki korelasyon grafiği.

QTdis süresi ile Pdis süresi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.412$, $p=0.007$).

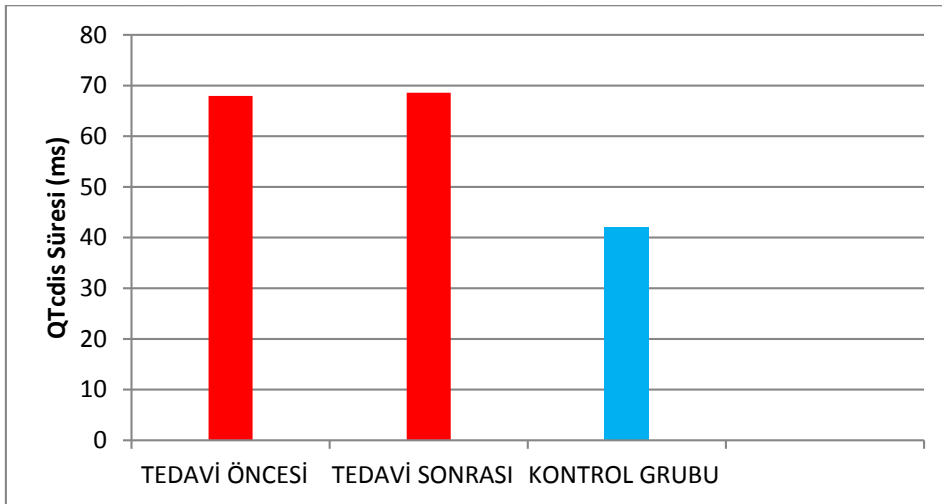
Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası QTcmax süresi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$). Tedavi öncesi

QTcmax süresi ile tedavi sonrası QTcmax süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.933$) (Şekil 36).



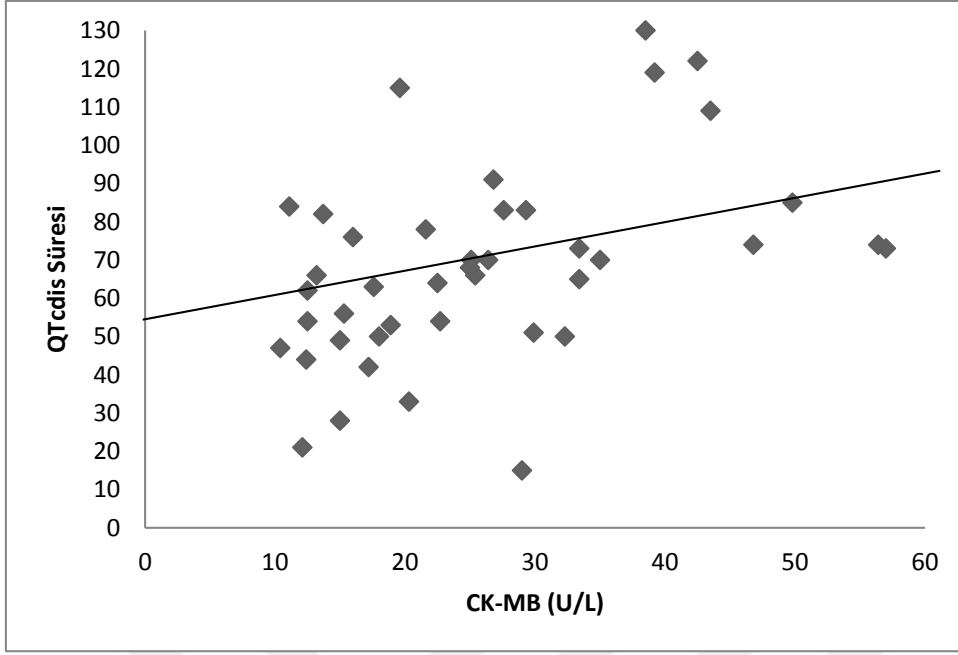
Şekil 36. QTcmax süresinin gruplar arası değeri.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası QTcds süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$). Tedavi öncesi QTcds süresi ile tedavi sonrası QTcds süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.922$) (Şekil 37).



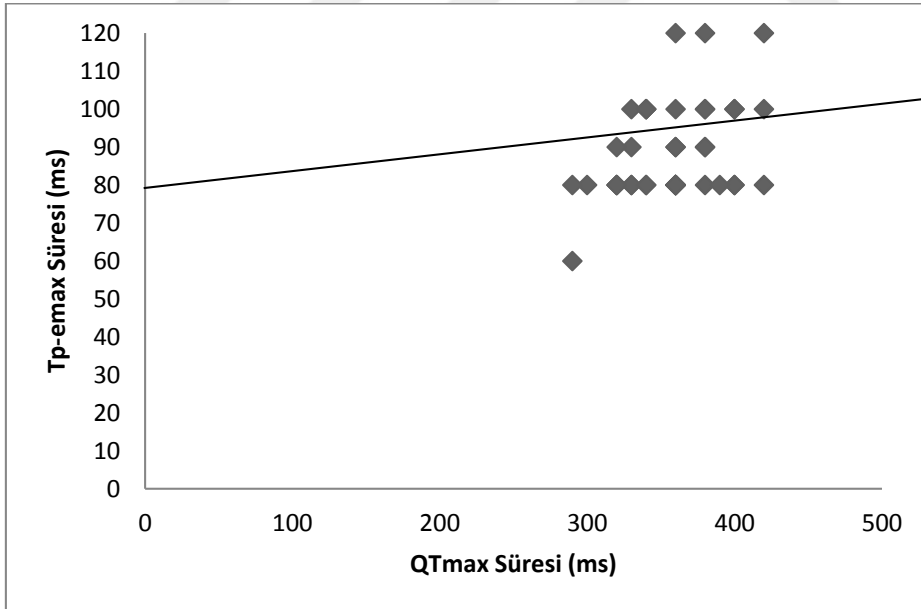
Şekil 37. QTcds süresinin gruplar arası değeri.

QTcds ile CK-MB değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.455$, $p=0.002$) (Şekil 38).



Şekil 38. QTcdis süresi ile CK-MB arasındaki korelasyon grafiği.

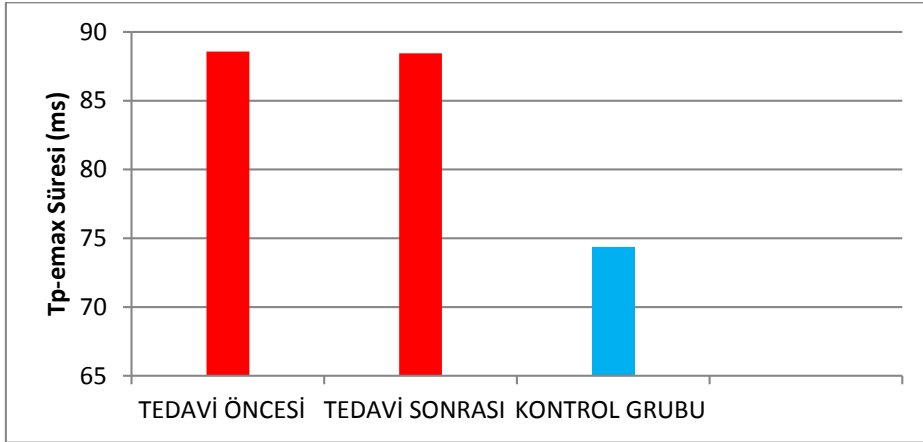
Tp-emax ile QTmax süreleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.401$, $p=0.009$) (Şekil 39).



Şekil 39. Tp-e max ile QT max süreleri arasındaki korelasyon grafiği.

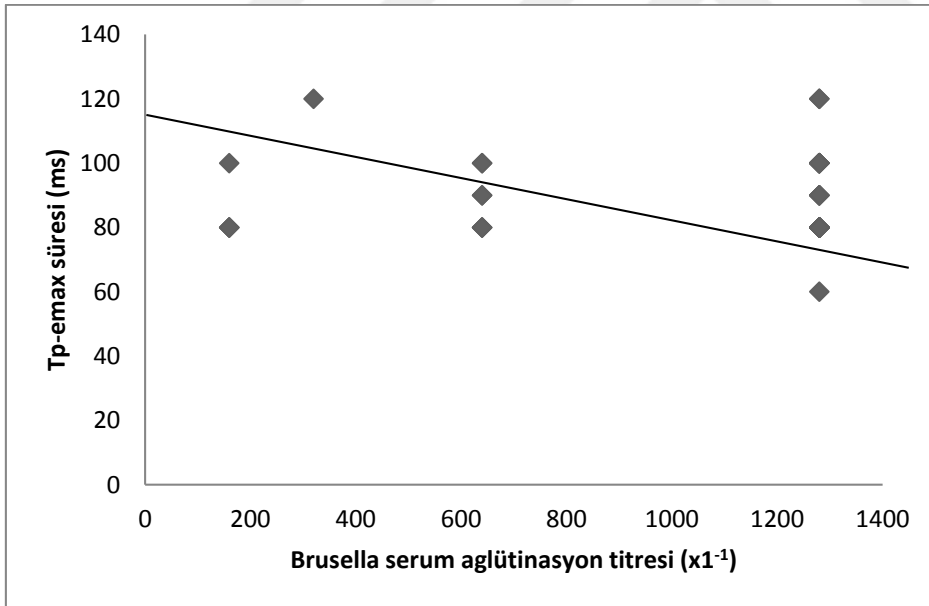
Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası Tp-emax süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$). Tedavi öncesi Tp-

emax süresi ile tedavi sonrası Tp-emax süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.968$) (Şekil 40).



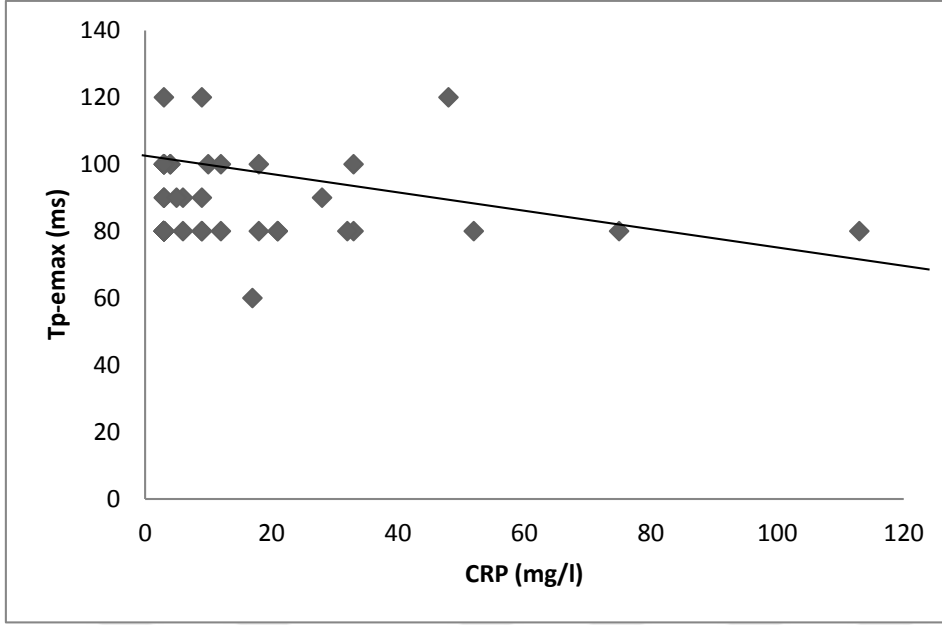
Şekil 40. Tp-emax süresinin gruplar arası değeri.

Tp-emax süresi ile Brusella serum aglutinasyon titresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.068$, $p=0.669$) (Şekil 41).



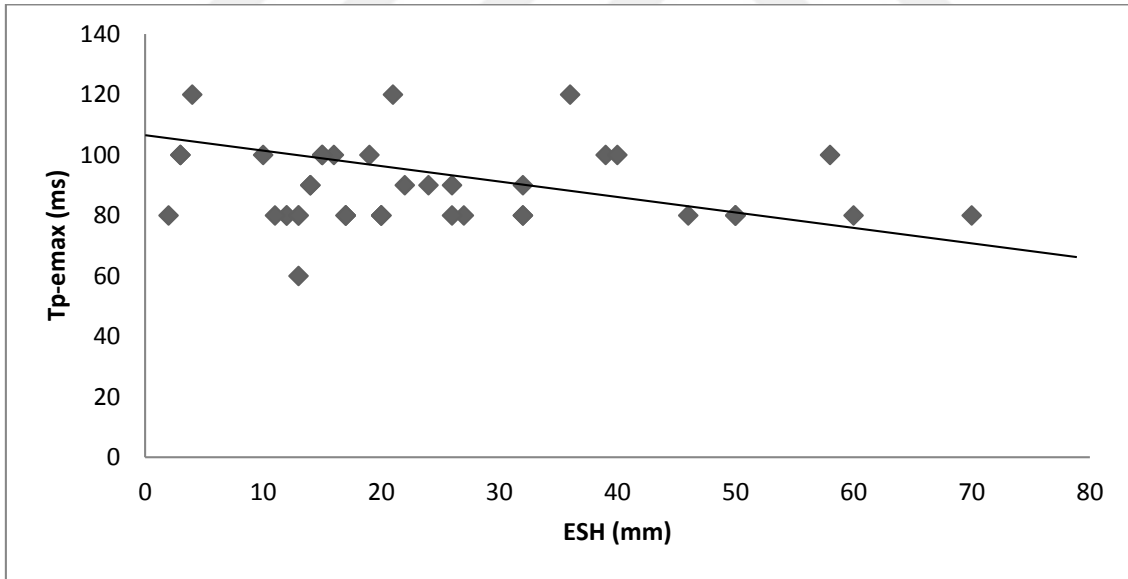
Şekil 41. Tp-emax süresi ile SAT arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-emax süresi ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.098$, $p=0.538$) (Şekil 42).



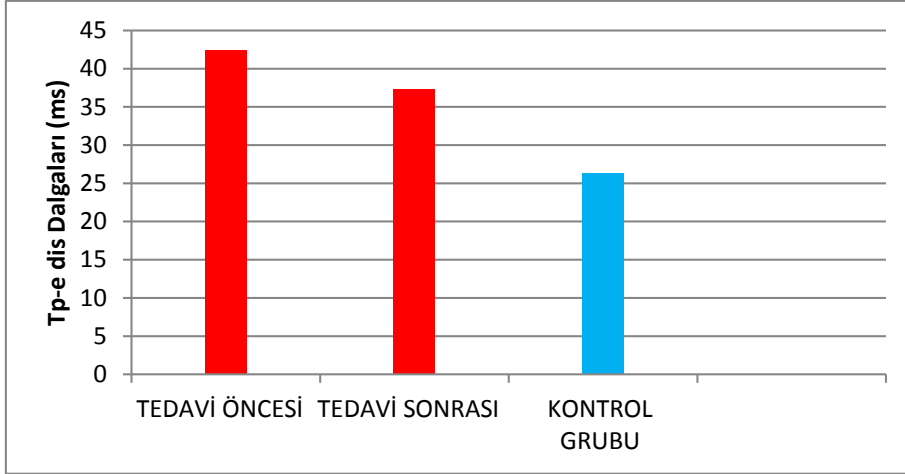
Şekil 42. Tp-emax süresi ile CRP arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-emax süresi ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.122$, $p=0.442$) (Şekil 43).



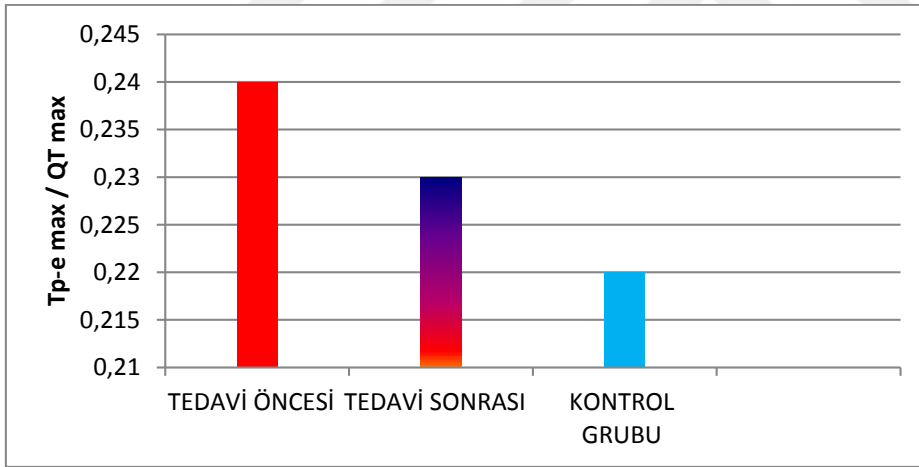
Şekil 43. Tp-emax süresi ile ESH arasındaki korelasyon grafiği.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası Tp-edis süreleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 44). Tedavi öncesi Tp-edis ile tedavi sonrası Tp-edis süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.105$).



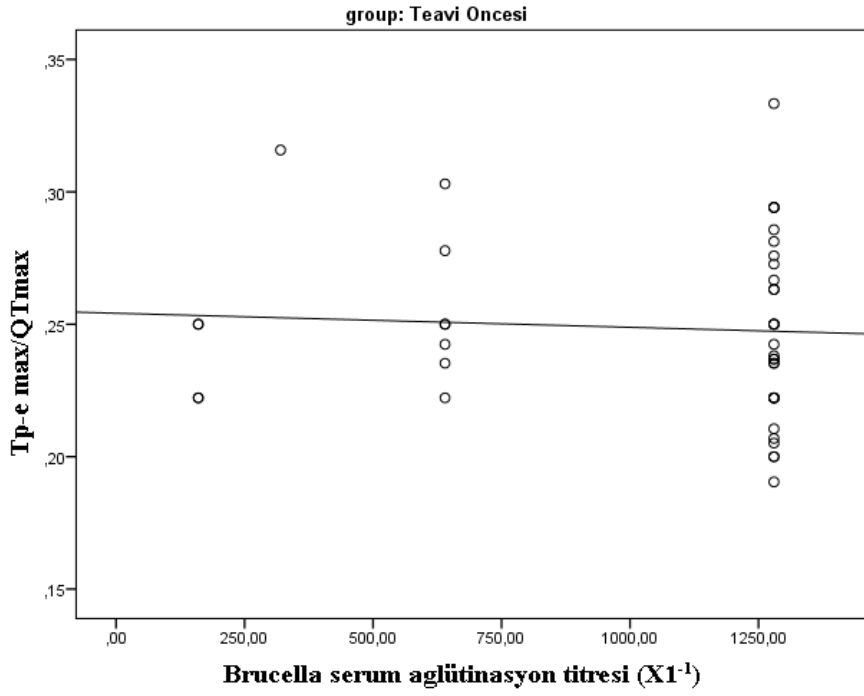
Şekil 44. Tp-edis sürelerinin gruplar arası değeri.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi Tp-emax/QTmax değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$). Tedavi öncesi Tp-emax / QTmax değeri ile tedavi sonrası Tp-emax / QTmax değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.112$) (Şekil 45).



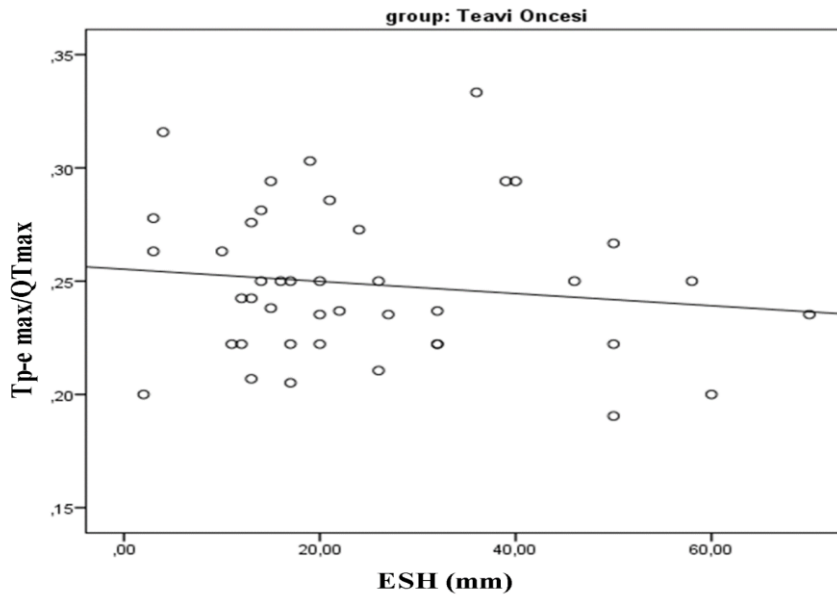
Şekil 45. Tp-e max/QT max oranının gruplar arası değeri.

Tp-e max/QT max ile SAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($r=-0.063$, $p=0.630$) (Şekil 46).



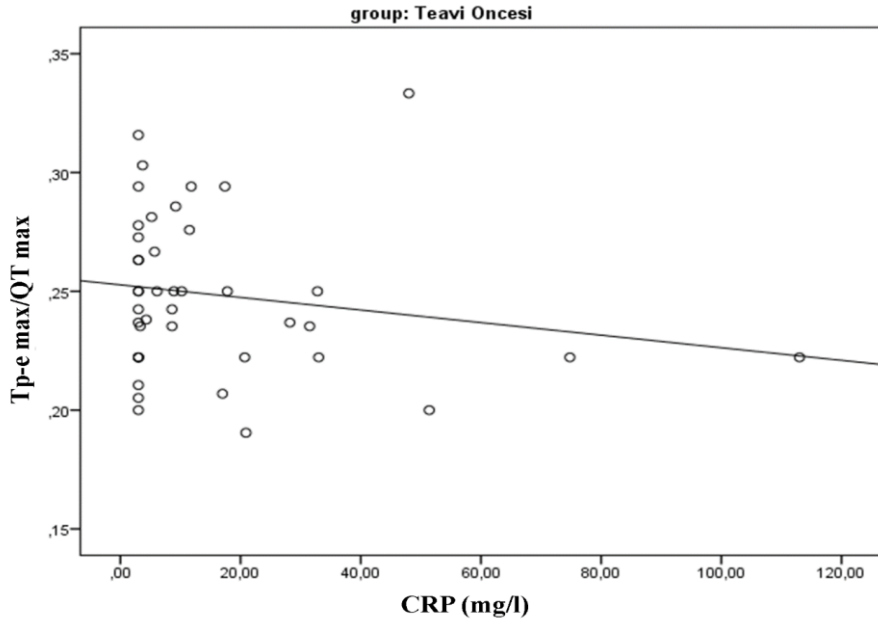
Şekil 46. Tp-e max/QT max oranı ile SAT arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-emax/QTmax oranı ile ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($r=-0.134$, $p=0.396$) (Şekil 47).



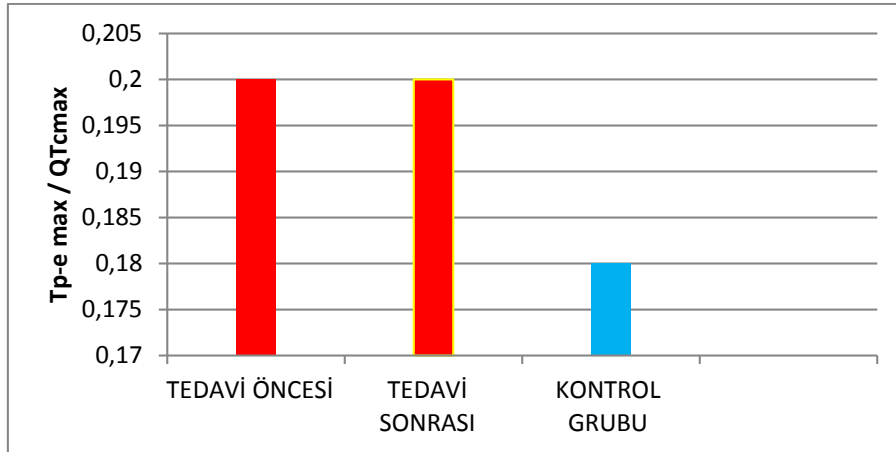
Şekil 47. Tp-e max/QT max oranı ile ESH arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-e max/QT max oranı ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.175$, $p=0.266$) (Şekil 48).



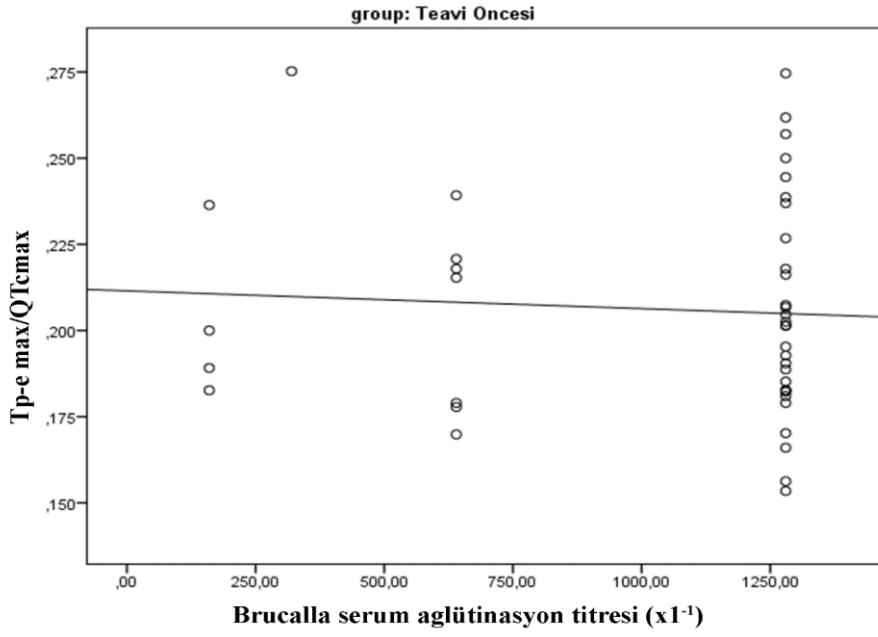
Şekil 48. Tp-e max/QT max oranı ile CRP arasındaki korelasyon grafiği.

Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası Tp-emax / QTcmax değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.003$, $p=0.007$). Tedavi öncesi Tp-emax / QTcmax değeri ile tedavi sonrası Tp-emax / QTcmax değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.974$) (Şekil 49).



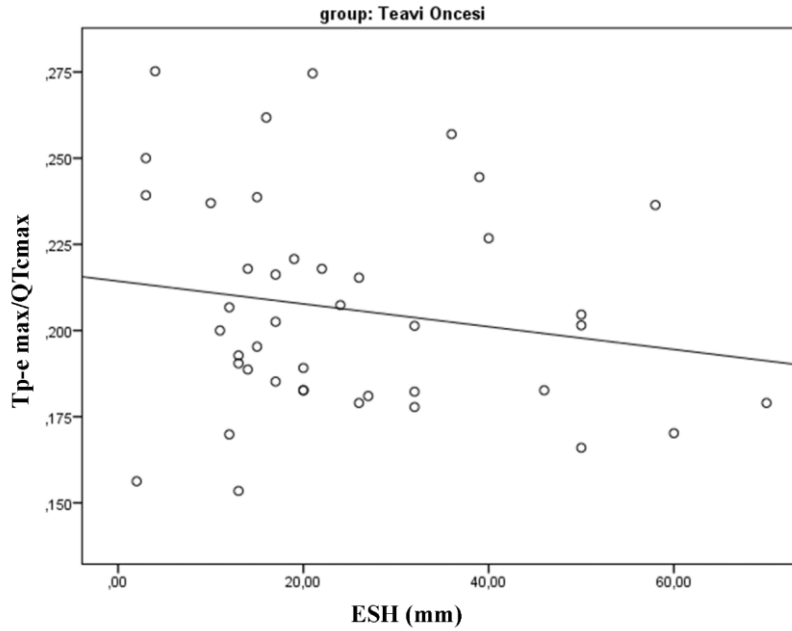
Şekil 49. Tp-e max/QTcmax oranının gruplar arası değeri.

Tp-emax/QTcmax ile SAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.065$, $p=0.681$) (Şekil 50).



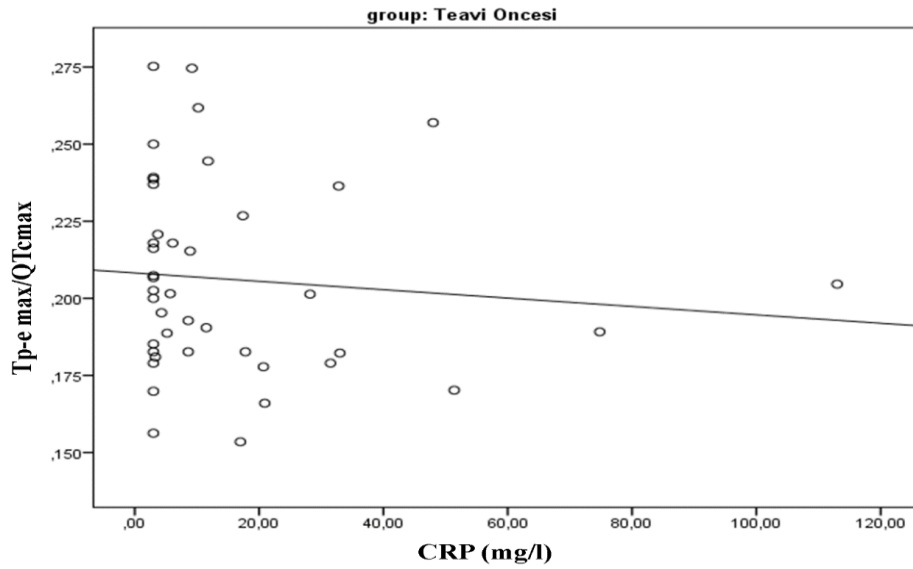
Şekil 50. Tp-e max/QTcmax oranı ile SAT arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-e max/QTcmax oranı ile ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.176$, $p=0.265$) (Şekil 51).



Şekil 51. Tp-e max/QTcmax oranı ile ESH değeri arasındaki korelasyon grafiği.

Tp-e max/QTcmax ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.096$, $p=0.545$)(Şekil 52).



Şekil 52. Tp-e max/QTcmax oranı ile CRP değeri arasındaki korelasyon grafiği.

Tablo 8. Grupların EKG özelliklerinin karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi (A) (n=42)	Tedavi sonrası (B) (n=42)	Kontrol (C) (n=39)	P (A-B)	P (A-C)	P (A-B- C)
PWmaximum (ms)	92.38 ± 15.93	83.92 ± 11.87	71.92 ± 11.33	0.007	<0.001	0.001
PWminimum (ms)	40.35 ± 6.75	43.33 ± 7.86	38.71 ± 6.56	0.066	0.272	0.014
PWdispersion (ms)	52.02 ± 14.10	40.59 ± 12.98	33.20 ± 11.61	<0.001	<0.001	0.001
QTmaximum (ms)	357.38 ± 33.49	378.09 ± 35.42	340 ± 31.70	0.007	0.019	0.001
QTminimum (ms)	303.09 ± 31.03	324.76 ± 27.95	295.89 ± 34.16	0.001	0.323	0.001
QTdispersion (ms)	54.28 ± 15.48	53.33 ± 19.08	44.10 ± 19.01	0.802	0.010	0.022
QTcmaximum (ms)	431.33 ± 32.08	431.97 ± 37.53	403.33 ± 27.84	0.933	<0.001	0.001
QTcminimum (ms)	363.38 ± 23.66	361.00 ± 31.98	361.02 ± 25.00	0.699	0.664	0.900
QTcdispersion (ms)	67.95 ± 25.67	68.59 ± 33.86	42.05 ± 22.61	0.922	<0.001	0.001
Tp-emaximum (ms)	88.57 ± 12.79	88.45 ± 13.90	74.35 ± 13.53	0.968	<0.001	0.001
Tp-eminimum (ms)	46.16 ± 9.61	51.07 ± 9.97	48.07 ± 13.35	0.025	0.466	0.129
Tp-edispersion (ms)	42.38 ± 13.21	37.38 ± 14.70	26.28 ± 9.71	0.105	<0.001	0.001
Tp-emax / QTmax	0.24 ± 0.033	0.23 ± 0.040	0.22 ± 0.041	0.112	0.001	0.010
Tp-emax / QTcmax	0.20 ± 0.031	0.20 ± 0.037	0.18 ± 0.032	0.974	0.003	0.010

Tablo 9. EKG parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

EKG parametresi	Tedavi öncesi (A) (n=42)	Tedavi sonrası (B) (n=42)	Kontrol (C) (n=39)	P (A-B)	P (A-C)	P (A-B-C)
P dalga dispersiyonu	52.02 ± 14.10	40.59 ± 12.98	33.20 ± 11.61	<0.001	<0.001	0.001
QT dispersiyonu	54.28 ± 15.48	53.33 ± 19.08	44.10 ± 19.01	0.802	0.010	0.022
Tp-e aralığı	88.57 ± 12.79	88.45 ± 13.90	74.35 ± 13.53	0.968	<0.001	0.001
Tp-e / QT	0.24 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.22 ± 0.04	0.112	0.001	0.010
Tp-e / QTc	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.18 ± 0.03	0.974	0.003	0.010

Tablo 10. Tedavi öncesi EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon.

EKG parametreleri	SAT	CRP	ESH	WBC	PLT	Hb	CK-MB	TROPONİN	ALT	AST
PW maximum (ms)	r : -0.038 p=0.809	r= -0.808 p: 0.578	r= -0.193 p= 0.221	r= -0.202 p= 0.199	r= -0.195 p= 0.215	r= -0.010 p= 0.952	r= -0.035 p=0.825	r= -0.125 p=0.431	r= 0.132 p= 0.406	r= -0.095 p=0.548
PW minimum (ms)	r : 0.025 p=0.875	r= -0.112 p=0.478	r= -0.230 p=0.144	r= -0.228 p=0.147	r= -0.199 p= 0.206	r= 0.170 p= 0.283	r= -0.125 p=0.430	r= -0.160 p=0.312	r=0.069 p=0.666	r= -0.203 p=0.197
PW dispersion (ms)	r : -0.055 p=0.727	r= -0.46 p= 0.773	r= -0.108 p= 0.496	r= -0.120 p=0.450	r= -0.126 p=0.428	r= -0.092 p=0.562	r= 0.020 p=0.899	r= -0.065 p=0.684	r=0.116 p=0.465	r= -0.011 p=0.947
QT maximum (ms)	r : 0.011 p=0.945	r=0.101 p=0.524	r=0.036 p= 0.822	r= -0.327 p= 0.034	r= -0.153 p= 0.332	r=0.169 p= 0.286	r= -0.098 p=0.538	r= -0.165 p= 0.297	r= -0.039 p= 0.804	r= -0.093 p= 0.558
QT minimum (ms)	r : -0.148 p=0.349	r=0.050 p=0.754	r= -0.043 p=0.786	r= -0.0241 p=0.125	r= -0.108 p=0.494	r=0.268 p=0.086	r= -0.066 p=0.677	r= -0.101 p=0.524	r= -0.096 p=0.544	r= -0.136 p=0.389
QT dispersion (ms)	r : 0.321 p=0.038	r=0.119 p=0.452	r=0.164 p=0.300	r= -0.225 p=0.152	r= -0.114 p=0.471	r= -0.172 p=0.275	r= -0.079 p=0.619	r= -0.153 p=0.332	r=0.108 p=0.497	r=0.072 p=0.651
QTcmaximum (ms)	r : 0.018 p=0.910	r= -0.017 p=0.914	r=0.113 p=0.478	r= -0.259 p=0.098	r= -0.120 p=0.414	r= -0.053 p=0.740	r=0.246 p=0.116	r=0.106 p=0.503	r= -0.012 p=0.939	r=0.188 p=0.232
QTcdispersion (ms)	r : 0.121 p=0.444	r= -0.002 p=0.991	r= -0.043 p=0.786	r= -0.205 p=0.192	r= -0.028 p=0.858	r=0.077 p=0.628	r=0.455 p=0.002	r= -0.033 p=0.836	r= -0.086 p=0.587	r= 0.089 p=0.576
Tp-e maximum (ms)	r : -0.068 p=0.669	r= -0.098 p=0.538	r= -0.122 p=0.442	r= -0.288 p=0.065	r= -0.035 p=0.824	r=0.184 p=0.244	r= -0.136 p=0.389	r=0.141 p=0.375	r=0.095 p=0.551	r=0.140 p=0.378
Tp-e dispersion (ms)	r : 0.018 p=0.934	r=0.114 p=0.470	r=0.053 p=0.739	r= -0.179 p= 0.256	r=0.109 p= 0.491	r=0.145 p= 0.358	r= -0.112 p= 0.479	r= -0.074 p= 0.640	r=0.061 p= 0.703	r=0.148 p=0.350
Tp-e max / QT max	r : -0.063 p=0.690	r= -0.175 p=0.266	r= -0.134 p=0.396	r= -0.071 p=0.653	r=0.083 p=0.599	r=0.071 p=0.655	r= -0.059 p=0.710	r=0.284 p=0.069	r=0.138 p=0.383	r=0.237 p=0.130
Tp-e max / QTcmax	r : -0.065 p=0.681	r= -0.096 p=0.545	r= -0.176 p=0.265	r= -0.160 p=0.313	r=0.014 p=0.931	r=0.200 p=0.205	r= -0.244 p=0.120	r=0.073 p=0.647	r=0.087 p=0.585	r=0.037 p=0.815

Tablo 11. Tedavi sonrası EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon.

EKG parametreleri	CRP	ESH	LÖKOSİT	TROMBOSİT	HEMOGLOBİN	CK-MB	TROPONİN	ALT	AST
PW maximum (ms)	r=0.416 p=0.006	r=0.337 p=0.029	r=-0.085 p=0.592	r=0.283 p=0.069	r=0.198 p=0.209	r=-0.116 p=0.465	r=-0.166 p=0.294	r=-0.020 p=0.899	r=-0.241 p=0.124
PW minimum (ms)	r=-0.007 p=0.965	r=0.174 p=0.271	r=-0.028 p=0.859	r=-0.049 p=0.760	r=0.070 p=0.660	r=-0.296 p=0.057	r=0.005 p=0.974	r=-0.286 p=0.066	r=-0.245 p=0.117
PW dispersion (ms)	r=0.384 p=0.012	r=0.203 p=0.197	r=-0.065 p=0.702	r=0.288 p=0.064	r=0.139 p=0.382	r=0.073 p=0.644	r=-0.155 p=0.328	r=0.155 p=0.328	r=-0.072 p=0.650
QT maximum (ms)	r=0.177 p=0.263	r=0.074 p=0.641	r=-0.193 p=0.222	r=0.118 p=0.457	r=0.298 p=0.055	r=0.291 p=0.062	r=-0.015 p=0.927	r=-0.132 p=0.406	r=-0.329 p=0.033
QT minimum (ms)	r=0.319 p=0.040	r=0.233 p=0.138	r=-0.159 p=0.316	r=0.167 p=0.289	r=0.183 p=0.247	r=0.248 p=0.114	r=-0.113 p=0.475	r=-0.200 p=0.203	r=-0.248 p=0.113
QT dispersion (ms)	r=-0.139 p=0.379	r=-0.204 p=0.196	r=-0.125 p=0.430	r=-0.027 p=0.867	r=0.286 p=0.067	r=0.177 p=0.263	r=0.139 p=0.381	r=0.049 p=0.758	r=-0.248 p=0.114
QTcmaximum (ms)	r=0.211 p=0.181	r=0.211 p=0.181	r=-0.106 p=0.504	r=0.036 p=0.822	r=-0.077 p=0.628	r=0.229 p=0.145	r=0.097 p=0.543	r=0.039 p=0.807	r=-0.080 p=0.616
QTcdispersion (ms)	r=0.189 p=0.229	r=0.092 p=0.562	r=0.031 p=0.846	r=0.194 p=0.218	r=0.047 p=0.768	r=0.020 p=0.899	r=0.148 p=0.350	r=-0.022 p=0.892	r=-0.338 p=0.029
Tp-e maximum (ms)	r=-0.159 p=0.314	r=-0.344 p=0.026	r=-0.100 p=0.529	r=-0.178 p=0.260	r=0.344 p=0.026	r=-0.184 p=0.243	r=-0.008 p=0.960	r=0.086 p=0.588	r=-0.108 p=0.495
Tp-e dispersion (ms)	r=-0.031 p=0.846	r=-0.278 p=0.075	r=-0.055 p=0.731	r=-0.122 p=0.442	r=0.338 p=0.028	r=-0.158 p=0.317	r=0.070 p=0.662	r=-0.016 p=0.922	r=-0.140 p=0.377
Tp-e max / QT max	r=-0.217 p=0.167	r=-0.332 p=0.032	r=0.019 p=0.904	r=-0.211 p=0.181	r=0.134 p=0.396	r=-0.328 p=0.034	r=-0.001 p=0.993	r=0.154 p=0.331	r=0.055 p=0.730
Tp-e max / QTcmax	r=-0.223 p=0.155	r=-0.376 p=0.014	r=-0.042 p=0.791	r=-0.164 p=0.300	r=0.315 p=0.042	r=-0.266 p=0.089	r=-0.061 p=0.700	r=0.055 p=0.729	r=-0.071 p=0.656

Tablo 12. EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.

EKG parametresi	Brusella titresi		CRP		ESH	
	r	p	r	p	r	p
P dalga dispersiyonu	-0.055	0.727	-0.046	0.773	-0.108	0.496
QT dispersiyonu	0.321	0.038	-0.002	0.991	-0.043	0.786
Tp-e aralığı	-0.068	0.669	-0.098	0.538	-0.122	0.442
Tp-e / QT	-0.063	0.690	-0.175	0.266	-0.134	0.396
Tp-e / QTc	-0.065	0.681	-0.096	0.545	-0.176	0.265

Tablo 13. Kontrol grubunun EKG parametreleri ile laboratuvar değerleri arasındaki korelasyon tablosu.

EKG parametreleri	CRP	ESH	LÖKOSİT	TROMBOSİT	HEMOGLOBİN	CK-MB	TROPONİN	ALT	AST
PW maximum (ms)	r=-0.119 p=0.470	r=-0.246 p=0.131	r=-0.199 p=0.225	r=-0.282 p=0.082	r=-0.078 p=0.639	r=-0.119 p=0.470	r=-0.246 p=0.131	r=-0.199 p=0.225	r=-0.282 p=0.082
PW minimum (ms)	r=-0.006 p=0.973	r=-0.022 p=0.895	r=0.019 p=0.906	r=0.032 p=0.0849	r=0.223 p=0.172	r=-0.006 p=0.973	r=-0.022 p=0.895	r=0.019 p=0.906	r=0.032 p=0.0849
PW dispersion (ms)	r=-0.113 p=0.493	r=-0.228 p=0.163	r=-0.205 p=0.211	r=-0.293 p=0.070	r=-0.079 p=0.632	r=-0.113 p=0.493	r=-0.228 p=0.163	r=-0.205 p=0.211	r=-0.293 p=0.070
QT maximum (ms)	r=-0.377 p=0.018	r=0.076 p=0.646	r=-0.224 p=0.884	r=-0.101 p=0.541	r=-0.049 p=0.765	r=-0.377 p=0.018	r=0.076 p=0.646	r=-0.224 p=0.884	r=-0.101 p=0.541
QT minimum (ms)	r=-0.241 p=0.193	r=0.095 p=0.567	r=0.028 p=0.866	r=-0.057 p=0.729	r=-0.025 p=0.878	r=-0.241 p=0.193	r=0.095 p=0.567	r=0.028 p=0.866	r=-0.057 p=0.729
QT dispersion (ms)	r=-0.194 p=0.236	r=-0.043 p=0.794	r=-0.090 p=0.584	r=-0.065 p=0.693	r=-0.037 p=0.824	r=-0.194 p=0.236	r=-0.043 p=0.794	r=-0.090 p=0.584	r=-0.065 p=0.693
QTcmaximum (ms)	r=-0.148 p=0.369	r=-0.197 p=0.230	r=-0.033 p=0.844	r=-0.044 p=0.792	r=0.093 p=0.574	r=-0.148 p=0.369	r=-0.197 p=0.230	r=-0.033 p=0.844	r=-0.044 p=0.792
QTcdispersion (ms)	r=-0.141 p=0.392	r=-0.178 p=0.279	r=-0.259 p=0.112	r=-0.280 p=0.084	r=-0.106 p=0.520	r=-0.141 p=0.392	r=-0.178 p=0.279	r=-0.259 p=0.112	r=-0.280 p=0.084
Tp-e maximum (ms)	r=-0.178 p=0.278	r=0.143 p=0.386	r=0.061 p=0.714	r=0.055 p=0.739	r=-0.165 p=0.316	r=-0.178 p=0.278	r=0.143 p=0.386	r=0.061 p=0.714	r=0.055 p=0.739
Tp-e dispersion (ms)	r=-0.101 p=0.540	r=0.118 p=0.474	r=-0.132 p=0.422	r=-0.103 p=0.531	r=-0.198 p=0.228	r=-0.101 p=0.540	r=0.118 p=0.474	r=-0.132 p=0.422	r=-0.103 p=0.531
Tp-e max / QT max	r=0.028 p=0.865	r=0.085 p=0.606	r=0.068 p=0.681	r=0.109 p=0.508	r=-0.118 p=0.476	r=0.028 p=0.865	r=0.085 p=0.606	r=0.068 p=0.681	r=0.109 p=0.508
Tp-e max / QTcmax	r=-0.127 p=0.442	r=0.249 p=0.126	r=0.075 p=0.649	r=0.074 p=0.654	r=-0.205 p=0.211	r=-0.127 p=0.442	r=0.249 p=0.126	r=0.075 p=0.649	r=0.074 p=0.654

4. TARTIŞMA

Bruselloz, koyun, keçi, sığır, manda, deve, köpek ve domuz gibi hayvanların etleri, enfekte aerosollerin inhalasyonu veya konjunktivaya inokülasyonu veya pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, krema, tereyağ, dondurma) gastrointestinal sistemden alınması, idrar gibi vücut sıvıları veya enfekte olmuş hayvanın gebelik materyali aracılığı ile bulaşması sonucunda, klinikte titreme ile yükselen ateş, kas ve büyük eklem ağrıların görüldüğü farklı tablolarla karakterize, bazen çok hafif bir tabloyla seyrettiği gibi bazen de morbidite ve mortaliteye kadar değişen bir klinikle seyredebilen bir hastalıktır (2).

Bruselloz dünyanın birçok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Ülkemizdeki Brusella seropozitifliği %2-6 civarındadır (181). Brusellanın ülkemizde sık görülmesinin nedeni çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme ve hayvancılıkla uğraşmanın yaygınlığı olmasıdır (182). Ancak olguların hepsinde bulaş şeklini saptamak ve kesin emin olmak mümkün olmamaktadır. Çelebi ve ark. yaptıkları çalışmada brusella hastalarının kaynatılmamış süt ve/veya taze peynir tüketimini %51.6 (183), benzer şekilde Sarı ve ark. yaptıkları çalışmada pastörize olmayan süt ve peynir tüketimini olguların %72'sinde saptamışlardır (184), yapılan başka bir çalışmada taze peynir tüketimi olguların %85' inde (182), yine yapılan başka bir çalışmada pastörize olmayan süt ve peynir tüketimi olguların %53.3'ünde (178) mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise olgularımızın 23'ünde (%80.9) çiğ süt ve taze peynir tüketim öyküsü mevcuttu.

Bruselloz, hayvanlardan insanlara bulaşan bir hastalık olması nedeniyle özellikle hayvancılığın yoğun olduğu kırsal bölgelerde daha sık görülmektedir (83). Hatipoğlu ve ark. (185) yaptıkları çalışmada olguların %76'sının, Karadağ ve ark. (178) yaptıkları çalışmada olguların %26.6'sının hayvan teması, başka bir çalışmada (186) olguların %65'inin, yine başka bir çalışmada (187) olguların %76.8 kırsal kesimde yaşadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda olguların %76'sı kırsal kesimde yaşamaktaydı ve olguların %23.6'sı hayvancılık ile uğraşmakta idi.

Ülkemizde hastalık her yaş ve cinste görülmektedir. Sarı ve ark. (184) yaptıkları bir çalışmada erkek oranını %51, kız oranını %49, Çelebi ve ark. (183) yaptıkları çalışmada erkek oranını %63, kız oranını %37, Karadağ ve ark. (178) erkek oranını

%54, kız oranını %46, Uluğ ve ark. (188) erkek oranını %63.7, kız oranını %36.3 bildirmektedir. Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalardan çıkan sonuçlara benzer şekilde erkek oranı %54.8, kız oranı %45.2 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar ışığında cinsiyetin bruselloz insidansında etkili olmadığı sonucu çıkmaktadır.

Abuhandan ve ark. (187) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 11.96 ± 3.57 yıl, Çelebi ve ark. (183) çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 12 ± 4.3 yıl, Sarı ve ark. (184) yaptıkları bir çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 9.3 ± 3.57 yıl, Karadağ ve ark. (178) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşları 11.2 ± 3.5 yıl saptamışlar. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde brusellozlu çocukların yaş ortalaması 12.98 ± 3.6 yıl idi.

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup, birçok organ ve dokuyu etkileyebilmektedir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Çok farklı klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir ve özellikle kronik ya da dejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla karışabilir. Bruselloz genellikle halsizlik, iştahsızlık, eklemelerde ağrı ve ateş gibi genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Çelebi ve ark. (183) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların en sık başvuru yakınmaları olarak %89 ateş, %64 artralji, %19 halsizlik saptamışlar, Karadağ ve ark. (178) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların en sık başvuru yakınmalarını %93 ateş, %86 halsizlik, %80 iştahsızlık, %66 terleme, %53 artralji olarak bulmuşlar, yine Sarı ve ark. (184) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların en sık başvuru yakınmaları olarak %100'ünde halsizlik ve kas ağrısı, %86'sında kilo kaybı, %79'unda iştahsızlık ve %72'sinde eklem ağrısı olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise brusellozlu çocukların en sık başvuru yakınmaları olarak olguların %90.4'ünde eklem ve kas ağrısı, %45.2'sinde ateş, %28.5'inde terleme olarak bulundu.

Brusellozda tanı, kültürde etkenin üretilmesi ve/veya serolojik testlerde pozitiflik saptanması ile konmaktadır (189). Serolojik testler tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla Serum aglütinasyon testi (Wright), lam aglütinasyon testi (Rose-Bengal), kompleman- fiksasyon testi ve ELİSA kullanılmaktadır. Ülkemizde en sık Wright testi uygulanmaktadır (189,190). Tek bir titre tanı koydurmamakla birlikte, aktif enfeksiyon bulunan hastaların çoğunda 1/160 ve üzerinde saptanmaktadır.

Enfeksiyonun erken evrelerinde daha düşük titreler bulunabilir (85,190). Konca ve ark. (191) yaptıkları çalışmada Brusella aglütinasyon titresini %41 olguda 1/160-1/320, %47 olguda 1/640-1/1280 ve %5.8 olguda $>1/1280$ olarak, Akpınar ve ark. (192) yaptıkları çalışmada Brusella aglütinasyon titresini %70.3 olguda 1/160-1/320, %15.7 olguda 1/640 ve %13.3 olguda $>1/640$ olarak, Çataklı ve ark. (182) yaptıkları çalışmada Brusella aglütinasyon titresini %33 olguda 1/320, %30 olguda 1/640 ve %36 olguda $>1/640$ olarak, Ayazi ve ark. (193) %16.5 olguda 1/320, %30 olguda 1/640, %16.5 olguda 1/1280, %10 olguda 1/2560 olarak, Uluğ ve ark. (188) %31.8 olguda 1/160, %54.6 olguda 1/320, %9.1 olguda 1/640, %4.5 olguda 1/1280 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Brusella serum aglütinasyon titresi olguların %9.5'inde 1/160, %4.7'sinde 1/320, %7'sinde 1/640 arası, %69'unda $\geq 1/1280$ olarak bulundu. Hastalarımızdaki SAT değerinin yüksek olmasının nedeni, bize başvurmadan önce bu hastaların dış merkezlerde farklı tanımlarla yanlış tedavi almalarından dolayı brusella tanısının geç konması olarak düşünüldü.

Kara ve ark.nın (194) yapmış oldukları çalışmada brusella olgularının %7.1'inde kan kültüründe brusella spp. izole edilmiştir. Gül ve ark.nın (195) yapmış oldukları çalışmada 140 brusella olgusunun %1.4'ünde kan kültüründe brusella spp. izole edilmiştir. Çelebi ve ark.nın (183) yaptıkları çalışmada brusella olgularının %27.4'ünde kan kültüründe brusella spp. izole edilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların %11.9'unda kan kültüründe brusella spp. izole edilmiştir.

Brusellozda karaciğer tutulumu ile sık karşılaşılır ve karaciğer enzimlerinde hafif artış ile beraber hepatosplenomegali hastaların %50'sinde görülür. Bu bulgular granülomatöz veya nonspesifik hepatite bağlı olabilir. En sık karşılaşılan anormallik ALT ve AST düzeylerinin yükselmesidir (25). Abuhandan ve ark. (187) yaptıkları çalışmada olguların %32'sinde transaminaz yüksekliği tespit etmişlerdir. Çelebi ve ark. (183) olgularının %41.2'unda transaminaz yüksekliği tespit etmişlerdir. Yine uluğ ve ark. (196) %36 hastada ALT, %41 hastada AST yüksekliği tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum AST düzeyi olguların %25'inde, ALT düzeyi ise %26'sında yüksek bulundu.

Hematolojik değişiklikler brusellozda sık görülebilmektedir ve genelde tedavi gerektirmez. Çocukluk çağı brusellozunda lökositoz, anemi, göreceli lenfositoz ile

birlikte lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar görülebilmektedir (1,23). Abuhandan ve ark. (187) 82 çocuk hastada geriye dönük taramalarında vakaların %19.5'inde anemi, %2.4'ünde trombositopeni saptadıklarını ve hiçbir vakalarında pansitopeni bulunmadığını bildirmişlerdir. Karadağ ve ark. (178) vakaların %16.6'sında anemi saptadıklarını ve hiçbir vakalarında lökopeni, nötropeni, pansitopeni bulunmadığını bildirmişlerdir. Sarı ve ark. (184) olguların %13'ünde anemi, %14'ünde trombositopeni saptadıklarını ve hiçbir vakalarında lökopeni, nötropeni bulmadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara benzer şekilde olguların %33'ünde anemi, %4.7'sinde trombositopeni, %9.5'inde lökopeni bulundu. Bruselloz hastalarında ortalama trombosit değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, ortalama lökosit sayısı ve hemogloblin değeri ise hasta grubunda daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ESH ve CRP başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere bir çok hastalığın tanı ve takibinde kullanılan önemli akut faz reaktanlarından. Çelebi ve ark. (183) olgularının %51.6'sında ESH yüksekliği, %41.9'unda CRP yüksekliği, Karadağ ve ark. (178) olgularının %63.1'inde ESH yüksekliği, %72.2'sinde CRP yüksekliği, Sarı ve ark. (184) olgularının %87'sinde ESH yüksekliği, %72'sinde CRP yüksekliği tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise olguların %45.3'ünde ESH yüksekliği %54.7'sinde CRP yüksekliği tespit edildi.

Brusella enfeksiyonun kardiyovasküler sistem tutulumu geniş serilerde %0-2 olarak saptanmıştır. Endokardit, miyokardit veya perikardit gibi geniş klinik spektrum gösterebilmekle beraber en sık görülen ve en önemli komplikasyon endokardittir (88). Brusellada KVS ait morbidite ve mortalitedeki artış, bilinen klasik kardiyovasküler sistem tutulumu ile tam olarak açıklanamamaktadır. Dolayısıyla risk değerlendirilmesinde ve KVS tutulumunun erken tanısında yeni metotlara gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla biz bu çalışmamızda kalbin ileti sistemindeki olası etkilenmenin erken saptanması amacıyla elektrokardiyografik ve hemodinamik parametreleri araştırdık. Brusellozun kardiyovasküler sistemdeki olumsuz etkilerinde önemli role sahip olan inflamasyonun ve dolayısıyla bunun göstergeleri olan ESH, CRP ve WBC gibi parametreler de göz önünde bulundurularak EKG'deki P dalga süresi, QT süresi, Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi parametrelerin etkilenip etkilenmediğini değerlendirdik.

P dalgası kardiyak siklüsün ilk dalgasıdır ve atriyum depolarizasyonun gösterir (88). EKG’de saptanan P dalga anormalliklerinin atrium iletimindeki değişiklikleri (151) yansıttığı düşünülmektedir. P dalga dispersiyonu (Pdis), EKG’de yeni bir ölçü birimidir (152,153) . Pmax süresi ve Pdis süresi standart EKG’de sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum duvarında heterojen ve instabil dağılımını gösteren non-invaziv belirteçtir. Atriyal miyokard da heterojen ve instabil elektirik aktivitenin artması atriyal reentry başlamasında majör rol oynamaktadır. Pmax süresi, interatriyal iletimin bozulmasının göstergesi iken, heterojen elektiriksel iletimi ise Pdis göstermektedir (197). Pmax ve Pdis süreleri, enflamasyonda, paroksizmal AF, mitral stenoz, aort stenozu, dilate kardiyomiyopati, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı ve anginası olan hastalarda AF riskini tahmin etmede non-invaziv belirteç olarak kullanılmaktadır (157). Pdis'in normal değeri 29 ± 9 ms'dir (155). Yine yapılan başka bir çalışmada Pdis süresininin > 36 ms olduğunda , %70 duyarlığa, %92 özgüllüğe ve %92 pozitif öngörü doğruluğuna sahip bir değer olduğu açıklanmıştır (156).

Enflamasyon durumlarında atrial myokardiyumda fibroblast aktivasyonu ve atriyal dokuda fibrozis ile kollajen birikimi, yetersiz kan akımı, izotropik miyoelektrik aktivitede azalma ve immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) infiltrasyonu olmakta ve bu durum atriumlardaki ileti sistemini etkilediğinden EKG’de Pdis süresinde uzamaya sebep olmaktadır (156,160). Özdemir ve ark.nın pediatrik yoğun bakım ünitesinde sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada Pdis süresini septik hastalarda, kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulmuştur (198). Bornaun ve ark. çocuklarda Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında kronik enflamasyona bağlı olarak gelişebilen atriyal iletim anormalliklerini değerlendirmek için Pdis’i araştırmış ve Pdis süresini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar (199). Yine Doğan ve ark. yaptığı çalışmada Atriyal fibrilasyonun gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen P dalgası dispersiyonu araştırılmış ve inflamatuvar bağırsak hastalığında (IBD) Pdis süresini yüksek bulmuşlar, bunun kronik enflamasyona bağlı olabileceği söylenmiştir (200). Bayar ve ark. çocuklarda Çölyak hastalığında enflamasyona bağlı Pdis süresinde uzama tespit etmişler ve bu uzamanın Çölyak hastalığındaki sistemik enflamasyona bağlı olarak oluşan atriyumlardaki fibrotik değişikliklerden kaynaklanabileceği söylenmiştir (161).

Zheng ve ark.nın yaptığı bir çalışmada Atrial fibrilasyonda CRP düzeyi ile Pdis arasındaki anlamlı ilişki gösterilmiştir (201). Geng ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada enflamasyonda IL-6 geninin -634C / G polimorfizminin Pdis ile ilişkisini değerlendirilmiş ve yüksek IL-6 düzeyi olanların Pdis süreleri daha uzun bulunmuştur (202). Yine başka bir çalışmada Behçet hastalığındaki artmış enflamatuvar aktiviteye bağlı olarak Pdis süresinin uzadığı saptanmıştır (203). Şahin ve ark. yapmış oldukları çalışmada Liken planus hastalarında enflamasyona bağlı olarak CRP ile Pdis arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon gösterilmiştir (204). Sistemik lupus eritematosus (SLE)'li hastalarda yapılan bir çalışmada Pdis değerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (205). Yavuz kir ve ark. romatoid artritte enflamasyona bağlı olarak Pdis süresinde uzama saptanmışlardır ve CRP ile Pdis arasında anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (206).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, brusella hastalarının Pmax ve Pdis süreleri, tedavisi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamızdaki brusella hastalarının Pmax ve Pdis sürelerindeki artışın, asemptomatik miyokardiyal tutulumu sekonder kalpteki ileti sistemindeki enflamasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda Pdis ile SAT, CRP ve ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı.

Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından ventrikül repolarizasyonunun sonuna kadar olan aralığa “QT aralığı” denir. QT aralığı ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini yansıtır (150). EKG’de, en uzun QT (QTmax) ve en kısa QT (QTmin) süresi arasındaki farka, QT dispersiyonu denir.

QTdis, ($QTdis = QTmax - Qtmin$) ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin bir ölçütüdür (165,166). QTdis süresinin uzun olması reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere ve ani kalp ölümleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (207). Enflamasyon durumlarında, bazı antiaritmik ilaç kullanımında, postoperatif Fallot tetralojili hastalarda, hipertrofik kardiyomiyopatide, miyokard enfarktında, elektrolit dengesizliği, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, ilaca bağlı toksisite durumlarında uzamış QTdis’in hayatı tehdit eden aritmilerle ilişkili olduğu bulunmuştur (172).

EKG’de yeni bir parametre olan Tp-e aralığı (Tp-e), T dalgasının pikinden T dalgasının bitiminin izoelektrik hat ile birleştiği noktaya kadar olan aralığın süresidir.

Tp-e aralığının ventriküllerin repolarizasyonunun transmural dağılımına karşılık gelebileceği ve artan Tp-e aralığı ile Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmilerle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir (174).

Enflamasyonda kardiyak doku çeşitli mekanizmalarla etkilenmektedir. Kaspaz-3 aktivasyonu ile kardiyomiyositlerde apoptozis başlar ve kalpteki otonom merkezlerdeki nöronal ve glial apoptozise bağlı olarak otonomik disregülasyon oluşur (126,127). Ayrıca enflamasyona bağlı olarak immün hücrelerin (özellikle makrofajlar ve nötrofiller) miyokarda infiltrasyonu, subendokardiyal kanama, interstisyel ve intrasellüler ödem, endotel hücre ödemi, mikrosirkülatif fibrin birikmesi, kardiyomiyosit nekrozu ve apoptozu, interstisyel fibrozise sebep olmaktadır. Enflamasyonda kardiyomiyositlerdeki hücre içi indirgenmiş L-tipi kalsiyum kanalları ve sarkoplazmik retikulum (SR) pompası etkilenerek, kardiyomiyositlerdeki Ca ve Na kanallarındaki fonksiyon kaybına bağlı olarak kardiyak eksitabilite azaltılmaktadır (128). Bakteri lipopolisakkaridleri Toll like reseptörleri üzerinden (TLR) kardiyomiyositlerde uyarı ve kardiyomiyosit TNF- α ekspresyonunu indükleyerek miyokard kontraktilitesini azaltır (177). Enflamasyonda nikotinamid-adenin dinükleotid, sitokrom C redüktaz, sukinat sitokrom C redüktaz ve sitokrom C oksidaz enzim aktiviteleri önemli ölçüde azalmaktadır. Mitokondriyal kompleks II ve kompleks IV regülasyonundaki azalma ile miyokard ATP üretim miktarı enflamasyonda azalarak miyokard fonksiyonlarının bozukluklarına neden olmaktadır (134). Meydana gelen bu enflamasyonun da kalp üzerinde bazı ileti sistemi anomalilerine neden olduğu yapılan çalışmalarla saptanmıştır.

Özdemir ve ark. pediatrik yoğun bakım ünitesinde sepsisli hastalarda yaptıkları çalışmada, EKG ölçümleri ile kötü prognoz arasındaki ilişki ortaya konmuştur. EKG ölçümlerinden Pdis, QTc, Tp-e süreleri ile Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranları sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Tp-e süresi ile Tp-e/QT oranının sepsisli hastalarda mortalitenin öngörülmesinde değerli bir araç olabileceği söylenmiştir (174).

Guenancia ve ark.nın erişkin hastalarda yapmış olduğu çalışmada kardiyovasküler hastalığı olmayan sepsis tanısı ile yoğun bakımda yatan ve atrial fibrilasyon gelişen hastaların QT süresi anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Bu durumun sepsiste enflamasyona bağlı gelişen kardiyak fibrozisin bir sonucu olabileceği

söylenmiştir (208). Yine Wasserstrum ve ark.nın sepsisli hastalarda yaptığı bir çalışmada uzun QTc süresi olan sepsisli hastaların mortalite oranları normal ve kısa QTc süresi olan hastalara göre daha fazla bulunmuştur. QTc süresinin anormalliklerinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (209).

Demir ve ark.nın yaptığı çalışmada Kronik Hepatit B hastalarında kronik enflamasyona bağlı olarak miyokardın otonomik regülasyon bozukluğu ve repolarizasyonun transmural dağılımına karşılık gelen ve malign ventriküler aritmiler ile ilişkili olan EKG parametrelerinden QTdis, QTcdis, Tp-e süreleri ile Tp-e/QT oranının enflamasyon ile ilişkisi araştırılmıştır. QTdis, QTcdis, Tp-e süreleri ile Tp-e/QT oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (210).

Ünal ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunun kardiyomiyopati ve aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu söylenmiştir. Bu hastalarda ventriküler repolarizasyonun yeni bir markeri olarak, Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, HIV'li hastalarda Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulunmuştur (211).

Açar ve ark.nın Otoimmün Hepatitli (OIH) hastalarda yapmış olduğu bir başka çalışmada ventrikül repolarizasyonunun göstergeleri olan ve ventrikül aritmilere bağlı mortaliteyi öngörmeye yeni göstergeler olan Tp-e aralığı, Tp-e/QT ile Tp-e/QTc oranları araştırılmıştır. Çalışmada Tp-e aralığı, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının OIH'li hastalarda artmış olduğunu göstermişler (212).

Ucsular ve ark.nın sarkoidozlu hastalarda yapmış oldukları çalışmada aritmojenезin yeni bir indeksi olan ve ani kardiyak mortalite ile ilişkili olan Tp-e ve QTdis süreleri ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda yeni repolarizasyon parametreleri olan Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları herhangi bir kardiyak semptomu olmaksızın sarkoidoz hastalarında yüksek bulunmuştur. Bu parametrelerin sarkoidozlu hastalarda ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümün öngörülmesi için bir belirteç olabileceği söylenmiştir (213).

Okutucu ve ark.nın yaptığı çalışmada kronik enflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olan Sistemik sklerozlu (SS) hastalarda ventriküler myokardiyal fibrozise bağlı olduğu düşünülen ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan ventriküler aritminin

EKG göstergeleri olan Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı değerlendirilmiştir. Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı SS'lu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (214).

Bornaun ve ark. çocuklarda UC ve CD'da, ventriküler repolarizasyon anormalliklerini değerlendirmek için QTdis ile QTcdis sürelerini araştırmışlar ve sonuç olarak QTdis ile QTcdis sürelerini hasta grubunda belirgin olarak daha uzun bulunmuştur (199). Yine Demirtaş ve ark. çölyak hastalarında Tp-e süresi ile Tp-e/QT, Tp-e/QTc oranları değerlendirmiş ve Çölyak hastalığı olan hastalarda Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarının arttığını göstermişler. Bu değişiklikler ventriküler aritmi riskini arttırabileceğini vurgulamışlardır (215).

Akar ve ark. Romatoid artritli hastalarda inflamasyona bağlı olarak gelişebilen malign ventriküler aritminin göstergesi olan Tp-e süresine ve Tp-e/QT oranını araştırmışlardır. Sonuç olarak Romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre Tp-e süresi ile Tp-e/QT oranı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (216).

Avcı ve ark. Sistemik lupus eritematosus (SLE)'li hastalarda inflamasyona bağlı olarak gelişebilen repolarizasyonun heterojenitesinin göstergesi olan QT, QTc, Tp-e süreleri ile Tp-e/QT oranı araştırmış ve SLE'li hastalarda kontrol grubuna göre QT, QTc, Tp-e süreleri ile Tp-e/QT oranı anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlar. Ayrıca, Tp-e aralığı ve Tp-e / QT hastalık süresi ile pozitif korelasyon göstermiştir (217).

Soylu ve ark. Psoriasis vulgarisli hastalarda inflamasyona bağlı olarak gelişebilen repolarizasyonun heterojenitesinin göstergesi olan Tp-e süresi ile Tp-e/QT oranı araştırmış ve psöriaz vulgarisli hastalarda Tp-e süresinde ve Tp-e / QT oranında anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (218).

Amoozgar ve ark. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda repolarizasyon değişikliklerini gösteren QT, QTc ve Tp-e sürelerini değerlendirmişler ve Kawasaki hastalığının akut fazında repolarizasyon değişiklikleri gösteren QT, QTc ve Tp-e sürelerini belirgin şekilde uzun saptanmışlardır (219).

Biz de çalışmamızda, Brusella enfeksiyonunun kardiyovasküler ileti sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla kardiyak elektriksel iletinin transmural yayılımındaki heterojenitenin, non-invaziv olarak EKG ile değerlendirilmesi için Pmax, Pmin, Pdis, QTmax, QTmin, QTdis, QTcmax, QTcmin, QTcdis, Tp-e max, Tp-e min, Tp-e dis süreleri ile Tp-e max/QTmax, Tp-emax/QTcmax oranlarını inceledik.

Literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu bir şekilde biz de çalışmamızda brusella hastalarının Pmax, Pdis, QTmax, QTdis, QTcmax, QTcdis, Tp-emax, Tp-edis süreleri ile Tp-emax/QTmax, Tp-emax/QTcmax oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulduk. Ayrıca çalışmamızda brusella hastalarının QTmax süresi ile Lökosit sayıları arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.327$, $p=0.034$) ve hastaların CK-MB değerlerinin normal referans aralığında olmasına rağmen QTcdis ile CK-MB değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.455$, $p=0.002$) Çalışmamızdaki bu bulgular, brusella enfeksiyonundaki enflamasyona bağlı olarak; kardiyak dokuda, makrofaj ve nötrofillerin miyokarda infiltrasyonuna, miyokardiyal intertisyel ve intrasellüler ödem gelişimine, kardiyomiyosit apoptozisine, myokardiyal fibroze, kardiyomiyosit hücrelerindeki Ca ve Na kanallarının etkilenmesine, mitokondriyal ATP üretiminin azalmasına veya bakteri LPS'lerinin TLR reseptörleri aracılığı ile kardiyak ekstabileiteyi azaltmasına yol açarak kalpte otonomik disregülasyona sebep olabileceğini ve bunun sonucunda hayati tehlike oluşturabilecek malign atrial ve ventriküler aritmilere neden olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca brusella hastalarının tedavi sonrası bakılan interatriyal ileti bozulmasının göstergesi olan Pmax ile, atriumdaki heterojen elektiriksel iletinin göstergesi olan Pdis parametreleri ile ventriküllerin elektriksel iletilerinin transmural yayılımındaki heterojenitenin göstergesi olan QTdis, Tp-e dis süreleri ile Tp-e max/QTmax oranları tedavi öncesi değerlerine göre düzeldiği ve kontrol grubu ile benzer olduğu görüldü. EKG parametrelerindeki bu değişikliğin tedavi sonrasında kalpteki enflamasyonun etkilerinin azalmasına bağlı olabileceği kanaatine varıldı.

Sonuç olarak; çalışmamızda bölgemizde endemik olarak görülen brusella hastalığının daha çok subklinik olarak kardiyak tutulum yapabileceğini, bu durumun hastalarda malign atrial ve ventriküler aritmilerin ön görülmesindeki önemi bilinen, non-invaziv EKG ile kolaylıkla bakılabilen Pmax, Pdis, QTmax, QTmin, QTdis, QTcmax, QTcmin, QTcdis, Tp-e max, Tp-e min, Tp-e dis süreleri ile Tp-e max/QTmax, Tp-e max/QTcmax oranlarında uzama yapabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak EKG parametrelerindeki bu uzamanın, brusella hastalarının uzun dönem prognozlarına etkilerinin ya da tedavi aldıktan sonra brusella açısından düzelen hastalarda aritmi insidansını arttırıp arttırmadığının ileriye dönük prospektif çalışmalar ile desteklenmesi

gerekmektedir. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki, enflamasyonun kardiyak tutulumuna ait verileri ile uyumlu bulundu. Bölgemizde brusella insidansının yüksek olması ve çalışmamızdaki subklinik kardiyak etkilenmeye ait verilerin pozitif olmasından dolayı, brusella tanısı alan hastaların kardiyak tutulum açısından takiplerinin yapılması gerekmektedir. Bu durum, Çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimleri, aile hekimleri ve çocuk enfeksiyon hekimlerinin brusella tanısı alan hastaları kardiyak etkilenme açısından Çocuk kardiyo­loji hekimlerine yönlendirmeleri gerektiğini düşündürmektedir.



5. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunu oluşturan 42 olgunun 23'ü erkek, 19'u kız idi. Kontrol grubunu oluşturan 39 olgunun ise 21'i kız 18'i erkek idi. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.673$).
2. Çalışma grubunun yaş ortalaması 12.98 ± 3.60 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 11.66 ± 4.47 yıl idi. Çalışma grubunun yaş ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p= 0.01$).
3. Çalışma grubunun %76'sı kırsal bölgede, %24'ü kentsel bölgede yaşamakta idi.
4. Çalışma grubunun %80.9'unda kaynatılmamış süt ile yapılmış taze peynir yeme öyküsü, %23.6'sında hayvancılıkla uğraş öyküsü, %11.9'unda brusella tanısı almış aile bireyi mevcuttu.
5. Çalışma grubunun %66.6'sında eklem ağrısı, %45.2'sinde ateş, %28.5'inde terleme, %23.8'inde kemik ve kas ağrısı, %19'unda kilo kaybı, %14.2'inde halsizlik, 28.6'sında iştahsızlık şikayetleri bulunmakta idi.
6. Çalışma grubunda fizik muayene bulgusu olarak %38'inde ateş, %35.7'sinde kalça ekleminde hassasiyet, %30.9'unda diz ekleminde hassasiyet, %11.9'unda diz ekleminde artrit, %7.1'inde submandibular LAP, %2.3'ünde hepatomegali ve splenomegali, %4.7'sinde kardiyak üfürüm tespit edildi.
7. Çalışma grubunda brusella serum aglütinasyon titresi %9.5'inde 1/160, %4.7'sinde 1/320, %16.6'sında 1/640 arası, %69'unda 1/1280 ve üzeri saptandı
8. Çalışma grubunda 4(%9.5) hastada lökopeni, 2 (%4.7) hastada nötropeni, 23(%54.7) hastada CRP yüksekliği, 19 (%45.2) hastada sedimantasyon yüksekliği, 11(%26) hastada ALT yüksekliği, 10 (%23.8) hastada AST yüksekliği saptandı
9. Brusella hastalarında Hb'nin tedavi sonrası değeri, tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p=0.018$).
10. Bruselloz hastalarının %33'ünde tedavi öncesinde anemi saptandı, tedavi sonrasında ise 7'sinde anemi saptandı.
11. Bruselloz hastalarında trombosit'in tedavi öncesi değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.014$)

12. Bruselloz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası lökosit değerleri ile tedavi öncesi ve kontrol grubunun lökosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.208$, $p=0.136$)
13. Bruselloz hastalarında AST değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$), ancak brusella hastalarının ALT değeri ile kontrol grubu ALT değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.123$)
14. Her 2 grup arasında troponin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.653$).
15. Bruselloz hastalarının tedavi öncesi CRP ve ESH değeri, tedavi sonrası CRP ve ESH değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$, $p<0.001$)
16. Bruselloz hastalarının tedavi öncesi KTA değerleri, tedavi sonrası değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.003$)
17. KTA ile Hb ve Hct değerleri arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.371$, $p=0.016$)
18. Bruselloz hastalarının tedavi öncesi Pmax değeri, tedavi sonrası ve kontrol grubu Pmax değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.007$, $p<0.001$)
19. Bruselloz hastalarının tedavi öncesi Pdis değeri, tedavi sonrası ve kontrol grubu Pdis değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$)
20. Pdis ile Brusella serum aglutinasyon titresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.055$, $p=0.727$)
21. Pdis ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.045$, $p=0.773$).
22. Pdis ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.108$, $p=0.496$).
23. Brusella hastalarının tedavi öncesi QTmax değeri, kontrol grubu QTmax değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.019$)
24. Hastaların tedavi öncesi QTmin değeri ile kontrol grubunun QTmin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.323$).
25. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası QTdis değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.01$, $p=0.03$).

26. Brusella serum aglütinasyon titresi ile QTdis arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.321$, $p=0.038$).
27. QTdis ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=0.119$, $p=0.452$).
28. QTdis ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=0.164$, $p=0.300$).
29. QTmax ile WBC arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=-0.327$, $p=0.034$).
30. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası QTc max değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$).
31. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası QTcdis değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$).
32. QTcdis ile CK-MB değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulundu ($r=0.455$, $p=0.002$).
33. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası Tpemax değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$).
34. Tpemax ile Brusella serum aglütinasyon titresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.068$, $p=0.669$).
35. Tpemax ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.098$, $p=0.538$).
36. Tpemax ile ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.122$, $p=0.442$).
37. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası Tp-edis değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$).
38. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi Tp-emax/QTmax değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$).
39. Tp-emax ile Brusella serum aglütinasyon titresi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.068$, $p=0.669$).
40. Tpe max/QT max ile SAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($r=-0.063$, $p=0.630$).
41. Tpemax/QTmax ile ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı ($r=-0.134$, $p=0.396$).

42. Tpe max/QT max ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.175$, $p=0.266$)
43. Bruselloz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası Tpemax / QTcmax değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.003$, $p=0.007$)
44. Tpemax/QTcmax ile SAT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.065$, $p=0.681$)
45. Tpe max/QTc max ile ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.176$, $p=0.265$)
46. Tpe max/QTc max ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı ($r=-0.096$, $p=0.545$)

KAYNAKLAR

1. Young EJ, Yow MD: Brucellosis; in Feigin RD, Cherry JD (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Fifth edition. Philadelphia, 6th ed. WB Saunders Company, 2009: 1678-82.
2. Sözen TH. Bruselloz, In: Topçu AW, Söyletir G, Doganay M (Eds). İnfeksiyon Hastalıkları 2 baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2002: 636-642.
3. Godfroid, J. Cloeckaert, A.Liautard, J.-P. Kohler, S. Fretin, D. Walravens, K. ve ark. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a reemerging zoonosis. Veterinary Research. 2005; 36(3): 313-326.
4. Corbel, M. J. – Brucellosis In Human And Animals. Geneva, Switzerland 2006: WHO Press. Erisim. 24.09.2016.
5. Songer, J. ve Post, K. W. Veteriner Hekimlik Mikrobiyolojisi-Hayvan Hastalığı Etken Olan Bakteriler ve Mantarlar. İstanbul: Nobel Matbacılık 2012: 200-208.
6. Yumuk, Z. ve O'Callaghan, D. Brucellosis in Turkey-an overview. International Journal Infectious Diseases. 2012; 16(4): 228-235.
7. Godfroid, J. Sascha, A. D. Pappas, G. Rothf, F. Matopeg, G. Mumah, J. ve ark. A “One Health” surveillance and control of brucellosis in developin gountries: Moving away from improvisation. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. 2013; 36: 241- 248.
8. Doganay M. ve Aygen B. Human brucellosis: an overview. International Journal of Infectious Diseases. 2003; 7: 173-182.
9. Matthew L, Lim M, Leland S, Rickman M. Brucellosis. Infect Dis Clin Pract 2004; 12: 7-14.
10. Seleem MN, Boyle SM ve Sriranganthan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. Veterinary Microbiology. 2010; 140 (3-4): 392-398.
11. Godfroid et al. Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century. Preventive Veterinary Medicine, 2011; 102:118-131.
12. Wyatt H.W. Lesson from the history of brucellosis. Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics). 2013; 32(1): 17-25.
13. Nicoletti P. A short history of brucellosis. Veterinary Microbiology. 2002: 90: 5-9.
14. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008: 2237-2243.
15. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 10. Baskı, İzmir. 2000: 199-204.
16. Schutze GE, Jacobs RF. Brusella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.Philadelphia: W.B. Saunders Company 2007: 1214-1216.
17. Özsan K. Brusella Sağlık hizmetinde mikrobiyoloji II, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1968: 778.
18. World Organisation for Animal Health (OIE) Terrestrial Manual Chapter 2.1.4. Brucellosis (B.abortus, B.melitensis, B.suis) (Infection with B.abortus, B.melitensis, B.suis). Erisim 09.24.2016,
19. Palanduz A, Telhan L, Kadioğlu LA ve ark. Çocukluk Çağında Bruselloz: 43 Olgunun Değerlendirilmesi. Çocuk Enf Derg. 2007; 1: 139-42.
20. Young EJ. Brucellosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2004: 1582-88.
21. Aydın N. Brusella Enfeksiyonları, Özel Mikrobiyoloji ve Bakteriyel İnfeksiyöz Hastalıklar, A. Ü. Vet. Fak. Yayınları No. 386, Ankara; 1982; 225-2
22. Erdenliğ S, Şen A. Koyun atıklarından izole edilen Brusella cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Vet. Mikrobiol Dergisi 2000; 31(2): 31-42.
23. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö, Eds. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:571-577.
24. Koçoğlu E, Karabay O, İnce N. Bruselloz için serolojik taramanın değeri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38(1):23-26.
25. Madkour MM. Bruselloz. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
26. Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. Klimik Dergisi 1990; 317-20.
27. Corbel MJ: Ecentadvances in the study of Brusella antigens and their serological cross-reactions. Vet. Bull. 1985; 55(12): 927-47.

28. Young EJ. *Brusella species*. Mandell GL. Et al. Elsevier Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;2669-74.
29. Corbel MJ. Microbiology of the genus *Brusella*. In: Young EJ, Corbel MJ, ed. *Brucellosis: clinical and Laboratory Aspects*, Florida USA: Crc Pres Inc 1989; 54-67.
30. Martin NL, Hancock REW. Function and structure of the major components of the outer membrane of gram negative bacteria *Brusella*. In: Adams LG (ed). *Advances in Brucellosis*, Texas USA, 1990; 55-75.
31. Winter AJ. Mechanisms of protective immunity against *Brusella abortus* in the Mouse model system of infection. *Advances in Brucellosis Research* 1st Edition, Texas USA, 1990; 137-43.
32. Limet JN, Bosseray N, Garin-Bastuji B. et al humoral immunity in mice mediated by monoclonal antibodies against the A and M antigens of *Brusella*. *J. Med. Microbiol* 1989; 30: 37-43.
33. Young EJ. *Brusella species*. In: Mandel GL, BennetT JE, Dolin E (Eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010:2921-6.
34. Calik S, Gokengin D. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci*. 2011;41(3):549-55.
35. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):41-6.
36. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(2):91-9.
37. Nicoletti P. Brucellosis: past, present and future. *Contributions of Macedonian Academy of Sciences & Arts* 2010;31(1):21-32.
38. Boschhiroli ML, Foulongne V, O'Callaghan D. Brucellosis: A Worldwide Zoonosis. *Current Opinion Microbiology* 2001; 4: 58-64.
39. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Zoonotik hastalıklar hizmet içi eğitim modülü. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayını, 2011;29-23.
40. Sağlık Bakanlığı verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/ Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ÇalışmaYılığ 2005) (Erişim: Ekim 2010).
41. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yılığ. <http://www.saglik.gov.tr / İstatistikler, istatistik Yıllıkları, 2004>.
42. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Biological weapons. *Cellular and molecular life sciences CMLS*. 2006;63(19-20):2229-36.
43. Gorvela, J. ve Moreno, E. *Brusella intracellular life: from invasion to intracellular replication*. *Veterinary Microbiology*. 2002; (90), 281–297.
44. Seleem, M. N. Boyle, S. M. ve Sriranganathan, N. *Brusella: A pathogen without classic virulence genes*. *Veterinary Microbiology*. 2008;(129) :1-14.
45. Doğanay M, Meşe Alp E. Brucelloz. In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M (Editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 897-909.
46. Lindquist D, Chu C M, Probert SW. *Francisella and Brusella*. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, (Eds.). *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press, 2007; 815-34.
47. Black F. Brucellosis. In: Cohen J, Powderly (Eds.). *Infectious diseases*. Edinburgh: Elsevier Limited. 2004; 1665-68.
48. Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61(3):425-427.
49. Demirdag K, Ozden M, Kalkan A, Godekmerdan A, Sirri Kilic S. Serum cytokine levels in patient with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003; 39(2):149-153.
50. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermúdez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):426-33.
51. Colmenero J, Reguera J, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50(1):23-6.
52. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu H. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. *Clinical Rheumatology*. 1999;18(3):214-9.

53. Sümerkan B. Brusella türleri. In: Topçu A, Söyletir G, Doganay M (Editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 1251-55.
54. Thalhammer F, Eberl G, Kopetzki-Kogler U. Unusual route of transmission for Brusella abortus. Clin Infect Dis. 1998;26(3):763-4.
55. Bilgehan H. Brusella Klinik Mikrobiyoloji. Barış Yayınları. 1996;181-94.
56. Slack MPE. Gr(-) Coccobacilli, Brusella spp. In Infectious Diseases. Armstrong D, Cohen J (eds), Harcourt Publishers Ltd. London. 1999; 20(8): 3-5.
57. Amstrong D, Cohen J. Brusella spp. In Infectious Disease, London: The CV Mosby Company. 1999; 8(20):3-5.
58. Mousa ARM, Saeed AM, Almudallal DS, et al. Osteoarticular complications of brucellosis: A study of 169 cases. Rev. Infect. Dis. 1987; 9(3) : 531-43.
59. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with Brusella mellitensis infection: a study of 530 cases. Medicine. 1996; 75:195-210.
60. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Genus Brusella, In Diagnostic Microbiyology. Bailey & Scott's (eds). 9th ed. St. Louis, Missouri, 1994; 408-10.
61. Al-Eissa Y. et al.: Osteoarticuler brucellosis in children. Ann Rheum Dis. (England) 1990; 49: 896-900.
62. Fernandez MD, Garcia JLZ, Garcia FD, Fernandez MTC. Brusella acute abdomen mimicking appendicitis. Am J Med 2000; 108 (7): 599-600.
63. Bodur H, Çolpan A, Erbay A ve ark. Akut Batın Tablosunu Taklit Eden Bruselloz Olgusu. Klinik Dergisi. 2003; 16 (1): 41-42.
64. Karakucukcu M, Patiroglu T, Ozdemir MA ve ark. Pancytopenia, a Rare Hematologic Manifestation of Brucellosis in Children. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 803-06.
65. Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, et al. Hematologic manifestations in brucellosis cases in Turkey. Acta Med Okayama. 1998; 52: 63-65.
66. Aktaş F, Şenol E, Yetkin A, et al. Brusellozda klinik ve laboratuvar bulgularının hastalık süresi ile ilişkisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1994; 24: 164-9.
67. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N et al. Brucellosis and the respiratory system. Clin Infect Dis 2003;37:95-99.
68. Hatipoglu CA, Bilgin G, Tulek N, et al. Pulmonary involvement in brucellosis. J Infect 2005; 51: 116-9.
69. Weinberg AN, Heller HM. Zoonotic and other bacterialpneumonias. In: Fishman AP (ed). Fishman's PulmonaryDiseases and Disorders. 3rd ed. New York: McGraw Hill. 1998; 2413-30.
70. Johnson CC, Finegold SM. Pyogenic bacterial pneumonia, lung abscess, and empyema. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994; 1036-93.
71. Sanford JP. Brusella pneumonia. Semin Respir Infect. 1997;12.
72. Balabanova-Stefanova M, Starova A, Arsovska-Bezhoska I. Cutaneous manifestations of brucellosis, Maced J Med Sci 2010; 3(3):257-62.
73. Güngör K, Bekir NA, Namiduru M. Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area. Eur Ophthalmol 2002; 12: 232-37.
74. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. Klimik Dergisi. 2005; 18(1):102-105.
75. Cengiz AT, Dolapçı GG. Brusella'ların özellikleri ve Brusellozda tanı yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1997; 50(1):41-46.
76. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Brusellozis. Güncel Pediatri 2004; 2: 39-43.
77. Eduardo G, Carlos C. Brusella. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR Eds. Infectious Diseases. 2nd Ed. Philedelphia: W.B. Saunders Company. 1998;1837- 1845.
78. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed. Philedelphia: Churchill Livingstone. 2000; 2386- 2393.
79. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. Klimik Dergisi. 2003; 16(1):211-213.
80. Güzelant A, Kurtoglu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Brusellozis'in tanısında Brusellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg. 2009; 25(3):125-131.
81. Saltoğlu N. Nörobruselloz. Türkiye Klinikleri Derg 2006; 2(28):82-86.
82. Ardic N, Ozyurt M, S.O comparison of coombs and immunocapture agglutination tests in the diagnosis of Bruselloz. Chin Med J. 2005;118: 252-4.
83. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de Bruselloz: Genel bakış Klimik Dergisi 2006; 19(3):87-97.

84. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 283-290.
85. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 939-941.
86. American Academy of Pediatrics Red Book.
87. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, Gudiol F. Characteristics of and risk factors relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(5):1241-1249.
88. M. Ertek, H. Yazgi, A. Kadanali, et al. Complications of Brucella Infection among Adults: An 18-Year Retrospective Evaluation *Turk J Med Sci* 2006; 36 (6): 377-381.
89. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, et al. Brucella endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 647-650.
90. Boşnak VK, Karaoğlu S, Namıduru M. ve ark. Antibiyotik tedavisi ile düzenlenen brucella melitensis'e bağlı protez kapak endokarditi olgusu. *ANKEM Derg* 2011;25(2):111-3.
91. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-413.
92. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. *Circulation* 2008;118: 887-96.
93. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7(1): 135-52.
94. Jacobs P, Abramowicz D, Vereerstraeten P, et al. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis.* 1990; 12(5): 740-4.
95. Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, et al. Successful management of Brucella melitensis endocarditis with combined medical and surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19(6): 806-10.
96. Colomba C, Siracusa L, Rubino R, et al. A Case of Brucella Endocarditis in Association with Subclavian Artery Thrombosis. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Infectious Diseases.* 2012; 1-3.
97. Park SH, Choi YS, Choi YJ, et al. Brucella endocarditis with splenic abscess: a report of the first case diagnosed in Korea. *Yonsei Med J.* 2009;50(1):142-6.
98. Thomas M. P, Lester L. B, Brucellosis and heart disease II. Fatal brucellosis: A review of the literature and report of new cases. Department of Pathology. The George Washington University Hospital, Washington, D. C *Am J Pathol* 1960; 6: 673-97.
99. Griffith G.G, Norris H. T. Is Brucellosis Implicated in Calcific Valvular Aortic Stenosis, University of Southern California School of Medicine and the Los Angeles County General Hospital, Los Angeles, California.1961; 2: 254-56.
100. Alsoub. H. Brucella infective endocarditis: a report of four successfully treated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(7): 382-5.
101. Hart FD, Morgan A, Lacey B. Brucella abortus endocarditis. *Br Med J* 1951; 1: 1048-53.
102. Gur H, Gefel D, Kaspas R. T. Transient electrocardiographic changes during two episodes of relapsing brucellosis Department of Medicine A, Hadassah University Hospital, P.O.B. 12000, 91120-Jerusalem, Israel *PMJ* 1984; 60: 544-45.
103. Lubani M, Sharda D, Helin I. Cardiac manifestations in brucellosis. Department of Paediatrics, Farwania Hospital, and Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait *Archives of Disease in Childhood.* 1986; 61: 569-572.
104. Amal H. A. The Effect of Brucellosis on Lipid Profile and Oxidant-Antioxidants Status, Department of Clinical Laboratory Science, College of Pharmacy, University of Baghdad. 2009.
105. Apostolou F, Gazi I. F, Kostoula A, et al Persistence of an atherogenic lipid profile after treatment of acute infection with brucella. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 2532-39.
106. Leila Abid, Zied Frikha, S Kallel, Zayeni Chokri, Benyaakoub Ismahen, Bahloul Amin, Rania Hammami, Dorra Abid, Malek Akrouf, Mourad Hentati and Samir Kammoun. *Brucella*

Myocarditis: A Rare and Life-Threatening Cardiac Complication of Brucellosis *Internal medicine* 2012; 51: 901-904.

107. Ridker PM, Cushman M, Stamfer MJ, Tracy R, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336: 973- 979.
108. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends And Determinants In Cardiovascular Disease). Augsburg Cohort Study. *Circulation*. 1999;99:237-242.
109. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalysis. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
110. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy R, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.
111. Asuman Biçer, Nurcan Başar, Betül Banu Karasu, Özlem Karakurt, Harun Kılıç, Mehmet Doğan, Münevver Sarı, Havva Kaya Akış, Fatma Eskioglu, Ramazan Akdemir, Increased QT dispersion in patients with psoriasis. *Dicle Medical Journal Cilt / Vol* 37, No 3, 223-227.
112. Gürkan Acar, M.D. Murat Akkoyun, M.D. Alper Bugra Nacar, M.D. İmran Dirnak, M.D. Gözde Yıldırım Çetin, M.D. Makbule Nur Yıldırım, M.D. Cemil Zencir, M.D. Kayihan Karaman, M.D. Mustafa Çetin, M.D. Mehmet Sayarlıoğlu, Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Türk Kardiyol Dern Arş M.D Arch Turk Soc Cardiol* 2014;42(1):29-34
113. Veglio M, Bruno G, Borra M, et al. Prevalance of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* 2002; 251: 317-324.
114. Cordan J. Elektrokardiyografi. *Türkiye Klinik Kardiyoloji*, 2004; 14: 16-9.
115. Kowalevski M, Urban M, Mroczko B, Szmitkowski M. Proinflammatory cytokines (IL- 6, TNF-alfa and cardiac troponin I (cTnI) in serum young people with ventricular arrhythmias. *Pol Arch Med Wewn*. 2002;108(1):647-51.
116. Özgür Ulaş Özcan, Didem Sezgin Özcan, Cemile Sevgi Polat, Nil Özyüncü, Çetin Erol, Ventricular Arrhythmia With Cessation of Infliximab in a Patient With Ankylosing Spondylitis. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2015; 68 (2) :893.
117. Daniel Medenwald, Jan A. Kors, Harald Loppnow, Joachim Thiery, Alexander Kluttig, Sebastian Nuding, Daniel Tiller, Karin H. Greiser, Karl Werdan, Inflammation and prolonged QT time result from the cardiovascular disease living and ageing in halle study. *Johannes Haerting* 2014 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095994>.
118. Denk S, Perl M, Huber-Lang M. Hasar ve patojenle ilişkili moleküler kalıplar ve alarminler: sepsisin anahtarı mı? *Eur Surg Res*. 2012; 48: 171-9.
119. Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. Hücre ölümünden yeni hayata DAMPlar. *Ön İmmünol*. 2015; 6: 422.
120. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care*. 2014; 29: 500-11.
121. Celes MR, Prado CM, Rossi MA, Sepsis: Going to the Heart of the matter. *Pathobiology*. 2013; 80: 70-86.
122. Schmittinger CA, Dünser MW, Torgersen C, Luckner G, Lorenz I, Schmid S. Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: A Prospective observational study. *Shock*. 2013; 39: 329-35.
123. Soriano FG, Guido MC, Barbeiro HV, Caldini EG, Lorigados CB, Nogueira AC. Endotoxemic Myocardial Dysfunction: Subendocardial Collagen Deposition Related to Coronary Driving Pressure. *Shock*. 2014; 42: 472-9.
124. Zhang T, Feng Q. Nitric oxide and calcium signaling regulate myocardial tumor necrosis factor- α expression and cardiac function in sepsis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2010; 88: 92-104.
125. Tomita K, Takashina M, Mizuno N, Sakata K, Hattori K, Imura J, ve ark. Cardiac fibroblasts: contributory role in septic cardiac dysfunction. *Cardiac fibroblasts: contributory role in septic cardiac dysfunction*. 2015; 193: 874-87.
126. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock: More Questions Than Answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 25: 526-35.

127. Hoover DB, Ozment TR, Wondergem R, Li C, Williams DL. Impaired heart rate regulation and depression of cardiac chronotropic and dromotropic function in polymicrobial sepsis. *Shock*. 2015; 43: 185-91.
128. Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, Colucci WS. Sepsis ile uyarılan kardiyomiyopatinin hayvan modellerinde hücre içi kalsiyum taşıyıcılarının düzenlenmesi. *Şok*. 2015; 43: 3-15.
129. Koesters A, Engisch KL, Rich MM. Decreased cardiac excitability secondary to reduction of sodium current may be a significant contributor to reduced contractility in a rat model of sepsis. *Critical care*. 2014; 18: 54.
130. Drosatos K, Lymperopoulos A, Kennel PJ, Pollak N, Schulze PC, Goldberg JJ. Sepsisle ilişkili kardiyak disfonksiyonun patofizyolojisi: inflamasyon, enerji yanlış yönetimi veya her ikisi tarafından yönlendirilir? *Current Heart Failure Reports*. 2015; 12: 130-40.
131. Jia L, Takahashi M, Morimoto H, Takahashi S, Izawa A, Ise H, et al. Sepsis sırasında kardiyak lipid metabolizmasındaki değişiklikler: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin temel rolü. *Kardiyovask Research*. 2006; 69: 545-55.
132. Drosatos K, Han RS, Trent CM, Jiang H, Son NH, Blaner WS, et al. Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ aktivasyonu, farelerde sepsisle ilişkili kardiyak disfonksiyon ve mortaliteyi önler. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 550-62.
133. Smeding L, van der Laarse WJ, van Veelen TA, Lamberts RR, Niessen HW, Kneyber MC ve diğerleri. Erken miyokardiyal disfonksiyon, sıçan peritonit modelinde mitokondriyal anomalilerden kaynaklanmaz. *J Surg Res*. 2012; 176: 178-84.
134. Chen HW, Hsu C, Lu TS, Wang SJ, Yang RC. Isı şoku ön tedavisi, sepsis esnasında kardiyak mitokondriyal disfonksiyonu önler. *Şok*. 2003; 20: 274-9.
135. Nevière R, Fauvel H, Chopin C, Formstecher P, Marchetti P. Caspase inhibisyonu sıçan sepsis modelinde kardiyak disfonksiyonu ve kalp apoptozunu engeller. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 218-25.
136. Kumar A, Kumar A, Michael P, Brabant D, Parissenti AM, Ramana CV, et al. Septik şoktan hastalardaki insan serumu transkripsiyon faktörleri STAT1, IRF1 ve NF-kappaB'yi aktive eder ve insan kalp miyositlerinde apoptozu indükler. *J Biol Chem*. 2005; 280: 42619-26.
137. Nevière R, Hassoun SM, Dekoster B, Bouazza Y, Montaigne D, Maréchal X, et al. Caspase-bağımlı protein fosfataz 2A aktivasyonu endotoksin kaynaklı kardiyomiyosit kontraktıl işlev bozukluğuna katkıda bulunur. *Crit Care Med*. 2010; 38: 2031-6.
138. Carlson DL, Willis MS, White DJ, Horton JW, Giroir BP. Tümör nekroz faktörü-alfa kaynaklı kaspaz aktivasyonu, endotoksin ile ilişkili kardiyak disfonksiyona aracılık eder. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1021-8.
139. Niu J, Azfer A, Kolattukudy PE. Çözünür Fas'ın kardiyak-spesifik ekspresyonu ile farelerde lipopolisakarit kaynaklı miyokardiyal disfonksiyona karşı koruma. *J Mol Cell Cardiol*. 2008; 44: 160-9.
140. Matsuno K, Iwata K, Matsumoto M, Katsuyama M, Cui W, Murata A, ve ark. NOX1 / NADPH oksidaz endotoksin tarafından indüklenen kardiyomiyosit apoptozunda rol oynar. *Ücretsiz Radic Biol Med*. 2012; 53: 1718-1728.
141. Mustafa Hacımustafaoğlu Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP) *J Pediatr Inf* 2017; 11: 53-55.
142. Rifai N, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: Anovel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-411.
143. Ugartemendia MC, Curós-Abadal A, Pujol-Rakosnik M, et al. Brusella melitensis pericarditis. *Am Heart J* 1985; 109: 1108.
144. O Beton, İ Tandoğan - Kalbin İleti Sistemi. *Türkiye Klinikleri Journal of cardiology special topics*. 2011; 4(6):1-8
145. Goldberger, Ary L. *Clinical electrocardiography: a simplified approach*, Eighth Edition, Elsevier Health Sciences, 2012.
146. Dubin D. Hızlı EKG Yorumu. Çeviri Edit: Murat S.N 5. Baskı, 1994; 6-63.
147. Acartürk E. *Pratik Elektrokardiografi*. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, Adana. 1998; 3-24.
148. Ağçal C, Tanrıverdi H. *Kardiyoloji Uygulamaları*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2003; 1-11.
149. Atar N.E. *Özetlenmiş EKG Bilgisi*. 2. Baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara. 1998; 58-71.
150. Wagner GS. *Marriott'un Pratik Elektrokardiografisi*, 10. baskıdan çeviri editörü Dursun AN, 2001; 2-64.

151. Josephson ME; Kastor JA, Morganroth J: Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977; 39: 967–71.
152. Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM, QT ve P Wave dispersion. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58: 42–6.
153. Kose S, Iyisoy E, Barcin C, Kılıc A, Amasyalı B, Kursaklıoglu H et al. Seasonal variation of P wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol* 2002; 35: 307–11.
154. Dilaveris PE, Gialafos EJ. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23(3): 352–8.
155. Andres Ricardo Perez-Riera, Luiz Carlos de Abreu, Raimundo Barbosa-Barros, José Grindler, Acácio Fernandes-Cardoso ve Adrian Baranchuk. P-wave dispersion: an update. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2016; 16 (4): 126-133.
156. Aytemir K, Özer N, Atalar E. Paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda 12 derivasyonlu elektrokardiyografide P dalga dispersiyonu. *Pacing Clin Elektrofizyol*. 2000; 23 (7): 1109-1112.
157. Necati DAGLI, Ilgın KARACA. Hipertansif Olgularda Nebivolol Tedavisinin P Dispersiyonu Üzerine Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(3): 154-159.
158. Puerta RC, Aliz EL, Lopez-Calleja MA, Ramirez RR, Pena GP Elite sporcuların p dalgası dağılımı arttı. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2011; 11 (3): 73-80.
159. Okutucu S, Aytemir K, P dalgası dağılımı. ? *JRSM Cardiovasc Dis* 2016; 5.
160. Perez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R. P dalgası dağılımı: güncelleme. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2016; 16: 126 – 133.
161. Bayar N, Çekin AH, Arslan Ş. Çölyak hastalığında sol atriyal fonksiyonların değerlendirilmesi. *Ekokardiyografi*. 2015; 32 (12): 1802-1808.
162. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH et al: Effect of autonomic stimulation and blockade on signal averaged P wave duration. *J Am Col Cardiol* 1995;26: 497–502.
163. Kose S, Kılıc A, Iyisoy A, Kursaklıoglu H, Lenk MK. P wave duration and p dispersion in healthy children. *Turk J Pediatr* 2003; 45(2): 133-5.
164. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol P* 2000; 27: 753-766.
165. Verzoni A, Romano S, Pozzoni L, et al: Prognostic significance and evolution of late ventricular potentials in the first year after myocardial infarction: A prospective study. *PACE* 1989;12: 41–51.
166. Day CP, Mc Comb JM, Campbell, RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br. Heart J* 1990;63: 342–4.
167. Luna AB, Vinolas X: Clinical Utilities of QT interval dynamicity. In: Malik M *Cardiac Electrophysiology Review*. Kluwer Academic Publisher 1997, 368– 371.
168. Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.p.756–89.
169. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61: 83–87.
170. Uyarel H, Okmen E, Çobanoğlu N, Karabulut A, Cam N. Effects of anxiety on QT dispersion in healthy young men, *Acta Cardiol* 2006; 61(1): 83–7.
171. Bazett H.C. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*; 7: 353–70.
172. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2003;52(9):1113-1116.
173. Ömer Sen, Samet Yılmaz, Fatih Sen, Kevser G. Balcı, M.D, Mehmet K. Akboga, Çağrı Yayla and Özcan Özeke. T-peak to T-end Interval Predicts Appropriate Shocks in Patients with Heart Failure Undergoing Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation for Primary Prophylaxis. *Annals of Noninvasive Electrocardiol* 2016;00(0):1–6.
174. Rahmi Ozdemir, Rana Isguder, Mehmet Kucuk, Cem Karadeniz, Gokhan Ceylan, Nagehan Katipoglu, Murat Muhtar Yilmazer, Yilmaz Yozgat, Timur Mese, and Hasan Agin, A Valuable Tool in Predicting Poor Outcome due to Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit: Tp-e/QT Ratio. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2016, 62, 377–384.
175. Katarzyna B, Małgorzata S-P, Maciej B, et al. Tp-eak-tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;18: 344–51.

176. Yayla C, Bilgin M, Akboga MK, et al. Evaluation of Tp-E interval and Tp-E/QT ratio in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015;287-293.
177. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*.2016;27(3):30.
178. Karadağ-Öncel E, Özsürekcı Y, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Çelik M, Özkaya-Parlakay A. Brucellosis in childhood: Hacettepe University experience. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 135-141.
179. Aydan Çelebiler, Hayriye Gönüllü, Derya Güleç, Ömür Erkızan, Huriye Serin, Yeter Şirin, Sezen Kocaöz, Baysal Karaca, Kardiak troponin ı düzeyi klinik karar noktasının belirlenmesi. *İzm Üniv Tıp Derg* 2014; 1:14-21.
180. A. Eftal YÜCEL. CRP ve Diğer Akut faz proteinlerinin klinik kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52.
181. Vardar F, Gökşen D, Kurugül Z, Özkinay F. Bruselloz tanı ve sağaltımı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; 7 (1) : 29-32.
182. T Çataklı, N Kılıç, Y Dallar. Bruselloz tanılı 33 olgunun retrospektif değerlendirilmesi - Ege Tıp Dergisi, 2011 Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 50(1):39-42, 2011.
183. Solmaz Çelebi, Mustafa Hacımustafaoğlu, Fatih Demirtaş, Enes Salı, Ülkü Gül, Mustafa Özel, Çocukluk Çağında Bruselloz. *J Pediatr Inf* 2011; 5: 59-62.
184. Erdal Sarı, İlkay Özgen Sarı, Aysu Say, Feray Güven, Almala Pınar Uluş. Türkiye'nin endemik bölgesi Van'da çocuk bruselloz hastalarının incelenmesi. *Gaziantep Tıp Derg* 2013;19(1): 1-4.
185. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N, Tekin-Koruk S, Arslan S, Tuncer-Ertem G, Koruk İ, Demiröz AP. Bir eğitim hastanesinin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Dergisi* 2005; 18(3):94-98.
186. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turk J Infect.)* 2003; 17(1):1-4.
187. Mahmut Abuhandan, Bülent Güzel, Alpay Çakmak, Ali Çiçek. Çocuklarda Bruselloz: 82 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2012; 6:74-8.
188. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Can-Uluğ N. Clinical and laboratory features, complications and treatment outcome of brucellosis in childhood and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 413-424.
189. Yılmaz K, Bayraktaroğlu Z, Sivaslı E, Güler E, Bolat A, Kılınç M ve ark. Bruselloz tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2004; 4 (2): 102-106.
190. American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, editörs. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003; 222-224.
191. Çapan Konca, Murat Tutanç, Ali Güneş, Mehmet Ali Taş. Türkiye'nin Güneydoğusunda çocukluk çağı Brusellozu. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013; 3(1):54-59.
192. Orhan Akpınar, Hüseyin Kılıç, Bruselloz: 382 olgunun geriye dönük irdelenmesi. *S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2012; 3:3
193. Ayazi P, Rasoli A. Epidemiological, Clinical and Laboratory Features of Brucellosis: A Retrospective Evaluation of 175 Children: *Journal of Iranian Society of Pediatric*, 2007;1(2): 31-36.
194. Soner Sertan KARA, Mehtap Hülya ASLAN, Burcu VOLKAN, Metin ÖZEL, Ali FETTAH. Bruselloz Tanılı 94 Çocuk Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi *Kocatepe Medical Journal* 2016;17:60-65.
195. H. Cem Gül, Ömer Coşkun, Vedat Turhan, Bülent A. Beşirbellioğlu1, Aybars Bilgetürk, Hakan Erdem, İ. Yaşar Avcı, Levent Görenek, Can Polat Eyigün. Bruselloz: 140 Olgunun Geriye Dönük Olarak İrdelenmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 2007; 6 (4) :249-252.
196. Mehmet Uluğ, Nuray Can-Uluğ. Brusellozlu 78 Olgunun Değerlendirilmesi *Klimik Dergisi* 2010; 23(3): 89-94.
197. Yılmaz R, Demirbag R P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *Journal of Electrocardiology* 2005; 38: 279–284.
198. Özdemir R, Isguder R, Küçük M, Karadeniz C, Ceylan G, Katipoglu N, Yılmaz MM, Yozgat Y, Mese T, Agin H. A Valuable Tool in Predicting Poor Outcome due to Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit: Tp-e/QT Ratio. *J Trop Pediatr*. 2016 ; 62 (5): 377-84.

199. Bornaun HA, Yılmaz K, Kutluk G, Dedeoğlu R, Öztarhan K, Keskindemirci G, Tulunoğlu bir, Şap F. Prolonged P-Wave and QT Dispersion in Children with Inflammatory Bowel Disease in Remission Biomed Res Int. 2017
200. Doğan Y, Soylu, Eren, GA, Poturoglu S, Dolapcioglu C1, Sönmez K, Duman, H, Sevindir. Evaluation of QT and P Wave Dispersion and Mean Platelet Volume among Inflammatory Bowel Disease Patients I. nt J Med Sci. 2011; 8 (7): 540-546.
201. Zheng LH, Yao, Y, Wu LM, Zhang KJ, Zhang S. Relationships of High-sensitive C-reactive Protein and P-wave Dispersion in Lone Atrial Fibrillation. Chin Med J (Engl). 2015; 128 (11): 1450-4.
202. Geng HH, Li R, Su YM Pan HY, Pan M, Ji XP. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation. Int J Clin Exp Med. 2014; 7 (11): 4434- 40.
203. Cansel M, Yağmur J, Taşolar H, Karıncaoğlu Y, Ermiş N, Açıköz N, Bayramoğlu bir, Otlı O, Eyyüpkoca F, Pekdemir H, Özdemir R. Assessment of atrial conduction time in patients with Behçet's disease. Acta Reumatol Port. 2014 ; 39 (1): 29-36.
204. Şahin M, Bilgili SG, Şimşek H, Akdağ S, Akyol, GÜMRÜKÇÜOĞLU HA, Yaman M, Bayram Y, Karadağ. Increased P-wave dispersion in patients with newly diagnosed lichen planus Clinics. 2013 ; 68 (6): 846-50.
205. Orhan Doğdu, Mikail Yarıoğlu, MehmetGüngör Kaya, İdris Ardic, Yusuf Kılınç, Deniz Elcik, Saban Keleşoğlu, Mahmut Akpek, Ömer Şahin, Said Cosgun, N lüfer Oğuzhan, Abdurrahman Oğuzhan. Assessment of atrial conduction time in patients with systemic lupus erythematosus. J Investig Med. 2011 Feb;59(2):281-6.
206. Yavuzkir M, Öztürk bir, Dağlı N, Koca S, Karaca, Balin M, IŞIK. Effect of ongoing inflammation in rheumatoid arthritis on P-wave dispersion. J Int Med Res. 2007 ; 35 (6): 796-802
207. İlhan İ. EKG Parametreleri ile ilgili çalışma. Erişim YÖKTEZ. 2017.
208. Charles Guenancia, Christine Binquet, Gabriel Laurent, Sandrine Vinault, Rémi Bruyère, Sébastien Prin, Arnaud Pavon, Pierre-Emmanuel Charles ve Jean-Pierre Quenot . Incidence and predictors of new-onset atrial fibrillation in septic shock patients in a medical ICU: data from 7-day Holter ECG monitoring. PLOS ONE Journal pone Published: May 12, 2015
209. Wasserstrum Y, Lotan D, Itelman E, Barbarova I, Kogan M, Klempfner R, Dagan A, Segal G. Corrected QT interval anomalies are associated with worse prognosis among patients suffering from sepsis. Intern Med J. 2016 Ekim; 46 (10): 1204-1211.
210. Demir C, Demir M. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Chronic Hepatitis B Prag Med Rep 2013; 114 (4): 239-45.
211. Ünal S, Yayla Ç, Açar B, Ertem AG, Akboğa MK, Gökşas S, Erdöl MA, Sönmezer MÇ, Kaya Kılıç E, Ataman Hatipoğlu Ç, Tulek N, Erdiñç FS, Aydoğdu S, Temizhan A. Tp–e interval and Tp–e/QT ratio in patients with Human Immunodeficiency Virus. Journal of infection 2018;11(1):35-38.
212. Burak Açar, M.D. Mahmut Yüksel, M.D. Çağrı Yayla, M.D. Özgür Kırbaş, M.D. Sefa Ünal, M.D. Ahmet Göktuğ Ertem, M.D. Koray Demirtaş, M.D. Mustafa Kaplan, M.D.Meral Akdoğan, M.D. Sabite Kaçar, M.D. Ertuğrul Kayaçetin, M.D. Sinan Aydoğdu, M.D. Otoimmün hepatit olan hastalarda ventrikül repolarizasyon parametreleri.Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(4):333-338.
213. Ucsular F, Karadeniz G, Karadeniz C, Yalnız E, Demir, M. Evaluation of Tpeak-Tend interval and Tpeak-end/QT ratio in patients with Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffüz AkciğerDis. 2016 1 Ağustos; 33 (2): 151-6.
214. Sercan Okutucu, Ugur Nadir Karakulak, Hakan Aksoy, Cengiz Sabanoglu3, Vedat Hekimsoy, Levent Sahiner, Ergun Baris Kaya, Ali Akdogan, Giray Kabakci, Kudret Aytemir, Lale Tokgozoglu, Ali Oto. Prolonged Tp-e interval and Tp-e/QT correlates well with modified Rodnan skin severity score in patients with systemic sclerosis Cardiology Journal 2016;23(3): 242–249
215. Demirtaş K, Yayla Ç, Yüksel M, Açar B, Ünal S, Ertem AG, Kaplan M, Akpınar MY, Kılıç ZMY, Kayaçetin E. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with celiac disease 2017; 217 (8): 439-445.
216. Akar GR, Akkoyun M, Nacar AB, Dirnak I, Yıldırım Çetin G, Nur Yıldırım M, Zencir C, Karaman K, Çetin M, Sayarlıoğlu M. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with rheumatoid arthritis. Türk Kardiyol Dern Ars. 2014 Ocak; 42 (1): 29-34. .
217. Avcı, Demir K, Altunkeser BB, Yılmaz S, Yılmaz A, Ersecgin A, Demir, T. Assessment of inhomogeneities of repolarization in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014 Jul;19(4):374-82.

218. Soylu K, İnci S, Aksan G, Nar G, Yüksel EP, Ocal HS, Çapraz M, Yüksel S, Şahin M . Evaluation of inhomogeneities of repolarization in patients with psoriasis vulgaris. Arch Med Sci. 2016 Dec 1;12(6):1225-1231.
219. Amoozgar H, Ahmadipour M, Amirhakimi A. QT Dispersion and T Wave Peak-to-end Interval Dispersion in Children with Kawasaki Disease. Int Cardiovasc Res J. 2013 Eylül; 7 (3): 99-103.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nevzat TURFAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.03.1982 / HANİ
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun
Odabaş Tıp
Merkezi Tuşba/VAN
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Diyarbakır Kayapınar TSM
Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Diyarbakır Çüngüş 2 nolu ASM
Diyarbakır Sur 6 nolu ASM
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı
ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yabancı Diller : İngilizce

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Brucella enfeksiyonunun kalbin ileti sistemi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04
	Tarih: 25.04.2017
Doç.Dr. Mecnun ÇETİN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmancının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmancının başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Hakkı ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Yrd.Doç.Dr. Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Celalettin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Yrd.Doç.Dr. Ersoy ÖKSÜZ	Farmakoloji Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr. Oğuz TUNCER

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Brucella enfeksiyonunun kalbin ileti sistemi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Mecnun ÇETİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.04.2017	001	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.05.2017	001	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, İyi Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhütnamesi, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi			

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Oğuz TUNCER

İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.