

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASTANEMİZDEKİ BRUSELLOZ OLGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yasemin SARGIN ÇELİK

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2025

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASTANEMİZDEKİ BRUSELLOZ OLGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yasemin SARGIN ÇELİK

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Saygın NAYMAN ALPAT

ESKİŞEHİR
2025

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı 'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Hastanemizdeki Bruselloz Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından, 03.10.2024 tarihinde, 06 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Yasemin SARGIN ÇELİK

Tarih: 17.02.2025

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Yasemin SARGIN ÇELİK'e ait “Hastanemizdeki Bruselloz Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:17.02.2025

Jüri Başkanı Doç. Dr. Saygın NAYMAN ALPAT
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Hasip KAHRAMAN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/.... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Saygın Nayman Alpat'a, eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Gaye Usluer'e, Prof. Dr. Elif Doyuk Kartal'a, Prof. Dr. Nurettin Erben'e ve Doktor Öğretim Üyesi Hasip Kahraman'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında sevgi ve destekleriyle yanımda olan aileme, asistanlık hayatımı değiştiren ve her zaman varlığıyla yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Mert Çelik'e ve hayat ışığım biricik kızım Birce Lena'ya sonsuz teşekkür ederim.



ÖZET

Sargın Çelik, Y. Hastanemizdeki Bruselloz Olgularının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2025.

Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2023 yılları arasında bruselloz tanısı konulan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bruselloz tanısı, Standart Tüp Aglutinasyon Testi (SAT) titresini $\geq 1/160$ olan hastalarda doğrulanmıştır. Yalnızca 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Demografik bilgiler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve tedavi süreçlerini içerecek şekilde analiz edilmiştir. Çalışmada incelenen 122 hastanın %64,75'i erkek, %35,25'i kadın olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 48,8 yıl saptanmıştır. Semptomların en sık görüldüğü aylar Mart (%15), Temmuz (%13) ve Ocak (%10) iken, Ekim (%3), Ağustos ve Aralık (%4) en seyrek görülen aylar olmuştur. En sık bildirilen semptomlar artralji (%51,64), halsizlik-yorgunluk (%50,00) ve ateş (%49,18) olarak kaydedilmiştir. Tutulum açısından değerlendirildiğinde, hastaların büyük bir kısmında herhangi bir tutulum olmadığı görülmüştür (%38,52). Periferik artrit (%18,02) ve hepatomegali (%16,39) en sık tutulumlar arasında yer almıştır. Laboratuvar sonuçlarında CRP yüksekliği (%85,25) ve ESR yüksekliği (%73,77) en yaygın bulgular arasında yer almıştır. Tedavi protokollerinde en sık doksisisiklin/rifampisin kombinasyonu tercih edilmiştir. Bu çalışma, bruselloz tanısı alan hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmiştir. Çalışma bulguları, brusellozun tanı ve tedavi süreçlerinde erken müdahalenin önemini vurgulamakta ve özellikle risk altındaki popülasyonlar için farkındalık artırıcı çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, retrospektif analiz, mevsimsel dağılım, klinik bulgular, tedavi

ABSTRACT

Sargın Çelik, Y. Evaluation of Brucellosis Cases in Our Hospital. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Specialization in Medicine Thesis, Eskişehir, 2025.

This study aimed to retrospectively evaluate patients diagnosed with brucellosis at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine between 2014 and 2023. The diagnosis of brucellosis was confirmed in patients with a Standard Tube Agglutination Test (SAT) titer $\geq 1/160$. Only patients aged 18 years and older were included. Data analysis covered demographic characteristics, clinical findings, laboratory results, and treatment processes. Among the 122 patients included in the study, 64.75% were male, and 35.25% were female. The mean age of the patients was 48.8 years. The months in which symptoms were most frequently observed were March (15%), July (13%), and January (10%), whereas the least frequent months were October (3%), August, and December (4%). The most commonly reported symptoms were arthralgia (51,64%), fatigue (50,00%), and fever (49,18%). Regarding organ involvement, a significant proportion of patients (38,52%) had no organ involvement. However, peripheral arthritis (18,02%) and hepatomegaly (16,39%) were the most commonly observed conditions. Laboratory findings showed that elevated C-reactive protein (CRP) (85,25%) and increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) (73,77%) were the most prevalent abnormalities. In terms of treatment protocols, the most commonly preferred regimen was the doxycycline/rifampin combination. This study evaluated the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with brucellosis. The findings highlight the importance of early intervention in the diagnosis and treatment of brucellosis and emphasize the need for awareness-raising efforts, particularly for at-risk populations.

Key Words: Brucellosis, retrospective analysis, seasonal distribution, clinical findings, treatment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Brusellozun Tanımı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Brusellozun Epidemiyolojisi	5
2.4. Bulaş Yolları	9
2.5. Bakteriyolojik Özellikler	10
2.5.1. Bakterinin Türleri	11
2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikler	15
2.5.3. Antijenik Özellikler	17
2.5.4. Genetik Özellikler	18
2.5.5. Antibiyotik Duyarlılığı ve Direnç	19
2.6. Patogenez	20

	Sayfa
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular	22
2.8. Fokal Tutulum veya Komplikasyonlar	24
2.8.1. Osteoartiküler Sistem Tutulumu	24
2.8.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	25
2.8.3. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu	26
2.8.4. Sinir Sistemi Tutulumu	26
2.8.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	27
2.8.6. Solunum Sistemi Tutulumu	27
2.8.7. Genitoüriner Sistem Tutulumu	28
2.8.8. Hematopoetik Sistem Tutulumu	29
2.8.9. Deri Tutulumu	29
2.8.10. Göz ve Kulak Tutulumu	30
2.8.11. Nadir Tutulumlar	30
2.9. Relaps veya Reenfeksiyon	30
2.10. Tanı Yöntemleri	31
2.10.1. Direkt Tanı Yöntemleri	31
2.10.2. İndirekt Tanı Yöntemleri	33
2.11. Bruselloz Tedavi Yöntemleri	37
2.11.1. Doksisisiklin-Streptomisin, Doksisisiklin-Rifampisin Kombinasyonu	37
2.11.2. Doksisisiklin-Gentamisin Kombinasyonu	38
2.11.3. Kinolon İçeren Kombinasyonlar	38
2.11.4. Trimetoprim/Sulfametoksazol-Rifampisin Kombinasyonu	38

	Sayfa
2.11.5. Seftriakson	39
2.11.6. Diğer Antimikrobiyal Ajanlar	39
2.11.7. Temas Sonrası Profilaksi	39
2.12. Korunma Yöntemleri	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Dizaynı ve Veri Kaynağı	42
3.2. Çalışma Popülasyonu ve Dahil Edilme Kriterleri	42
3.3. Verilerin Toplanması	43
3.4. İstatistiksel Analiz	44
3.5. Etik Onay ve Hasta Mahremiyeti	44
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	C-Reaktif Protein
CT	Coombs Testi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
FPD	Floresan Polarizasyon Deneyi
IgA	İmmunglobulin A
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RB51	<i>Brucella abortus</i> RB51 Aşı Suşu
REV1	<i>Brucella melitensis</i> REV1 Aşı Suşu
RBT	Rose Bengal Testi
RC	Ruiz-Castenada
RT-PZR	Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S19	<i>Brucella abortus</i> S19 Aşı Suşu
S-LPS	Smooth Lipopolisakkarit
SDA	Sabouraud Dextroz Agar
STA	Standart Tüp Aglütinasyon Testi
TMP/SMZ	Trimetoprim/Sulfametoksazol
VirB	Virülans Faktörü Tip IV Salgı Sistemi Proteini B

ŞEKİLLER**Sayfa**

1.1.Türkiye’de Bruselloz morbidite ve mortalite hızları	8
4.1. Bruselloz olgularının cinsiyet dağılımları	45
4.2. Bruselloz olgularının semptom sürelerine göre dağılımlar	46
4.3. Bruselloz olgularının meslek dağılımı	48
4.4. Bruselloz olgularının olası bulaş kaynakları dağılımı	49
4.5. Bruselloz olgularının semptom başlama tarihlerinin dağılımı	50



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Türkiye’de bildirilmiş Bruselloz vaka sayılar	8
2.2. <i>Brucella</i> türleri ve özellikleri	14
4.1. Bruselloz Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımı	47
4.2. Bruselloz Olgularının Semptom ve Fizik Muayene Özellikleri	52
4.3. Bruselloz Hastalarının Tanı anındaki Laboratuvar Parametrelerine Göre Dağılımı	53
4.4. Bruselloz Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı	54
4.5. Bruselloz Hastalarında Kan Kültürü Pozitifliği ve Serum Tüp Aglütinasyon Titrelerinin Gruplara Göre Dağılımı	55
4.6. Bruselloz Hastalarının Aldıkları Tedaviye göre Dağılımları	57
4.7. Bruselloz Hastalarının Tedavi Süresi, Tedavi Değişikliği ve Klinik Yanıtlarının Gruplara Göre Dağılımı	58
4.8. Tedavi Sonucunda Relaps gelişen ve Gelişmeyen Olgularının Karşılaştırılması	59
4.9. Bruselloz Hastalarının Takip Edildiği Birimlerin Gruplara Göre Dağılımı	60

1.GİRİŞ

Bruselloz, insan sağlığını ve ekonomik üretkenliği doğrudan etkileyen, yaygın bir zoonotik hastalıktır. *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu bu enfeksiyon, özellikle hayvancılıkla uğraşan toplumlarda yüksek insidans oranları ile dikkat çekmektedir. Bruselloz, kronikleşme potansiyeli taşıyan bir hastalık olması ve çok sayıda organ sistemini etkileyebilmesi nedeniyle sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Hastalık, titreme, yüksek ateş, terleme, kas ve eklem ağrıları gibi semptomlarla karakterizedir ve bu semptomlar birçok başka hastalığın belirtileri ile benzerlik gösterir, bu da tanı sürecini zorlaştırmaktadır. Brusellozun tanısında kullanılan serolojik ve kültürel yöntemlerin yanı sıra, son yıllarda moleküler tanı teknikleri de geliştirilmeye başlanmıştır (1, 2). Brusellozun tanısı, klinik bulguların yanında çeşitli laboratuvar testleriyle desteklenmektedir. Bruselloz vakalarının tanısında serolojik ve kültürel yöntemler en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Rose Bengal testi ve Serum Aglutinasyon Testi (SAT), *Brucella*'nın serolojik tanısında yaygın olarak tercih edilen testlerdir. Özellikle SAT, akut enfeksiyonların tanısında yardımcıdır ancak kronik vakalarda sınırlı hassasiyete sahip olabilir. Kültür yöntemi ise, *Brucella* bakterisinin izolasyonunu sağlamakla birlikte, uzun süren inkübasyon gerekliliği nedeniyle her zaman tercih edilmemektedir. Son yıllarda, tanıda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler yöntemler de önem kazanmıştır. PZR, *Brucella* DNA'sının doğrudan tespiti sayesinde, hızlı ve özgül sonuçlar elde edilmesine olanak tanımaktadır. Ancak, bu yöntemlerin uygulanabilirliği her laboratuvar da mümkün olmayabilir (3-5).

Bruselloz için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer sağlık otoriteleri tarafından belirlenen tanı kriterleri, hastalığın olası ve kesin vaka olarak sınıflandırılmasına dayanmaktadır. Klinik semptomlar ve hastalığın epidemiyolojik geçmişi ile uyumlu olan, ancak laboratuvar doğrulaması yapılmamış vakalar olası vaka olarak kabul edilir. Serolojik, kültürel veya moleküler testlerle laboratuvar olarak doğrulanmış vakalar ise kesin vaka olarak tanımlanmaktadır. Doğrulayıcı tanı kriterleri ise, *Brucella* bakterisinin kültür yöntemi ile izolasyonu ya da spesifik serolojik testlerde pozitiflik ile sağlanır. Bruselloz tanısında bu laboratuvar kriterleri, hastalığın ayırt edici özellikleri ile birlikte ele alındığında hem tanı doğruluğunu artırmakta hem de tedavi sürecinin etkinliğini sağlamaktadır(6).

Türkiye gibi hayvancılığın yoğun olduğu ülkelerde brusellozun kontrol altına alınması, halk sağlığı açısından öncelikli bir hedeftir. Hayvanlardan insanlara bulaşabilen bu hastalık hem toplum sağlığı hem de ekonomik açıdan önemli sorunlara yol açmaktadır. Türkiye’de bruselloz vakaları özellikle kırsal bölgelerde yüksek görülmekte olup, bu da hastalığın yayılımının kontrol altına alınmasında önleyici sağlık hizmetlerinin ve farkındalık çalışmalarının önemini artırmaktadır. DSÖ ve diğer ulusal sağlık otoriteleri, brusellozun kontrolü ve önlenmesi için aşlamayı içeren çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Ancak, insan brusellozunu tamamen önleyebilecek etkili bir aşı henüz bulunmamaktadır; dolayısıyla hastalığın kontrolünde, hayvan sağlığı ve hijyen uygulamaları büyük önem taşımaktadır (7-9).

Bu tez çalışmasının amacı, hastanemizde tanı konulmuş bruselloz vakalarının retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Çalışma kapsamında bruselloz tanısı alan hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, tanı yöntemleri, tedavi süreçleri ve sonuçları incelenecektir. Bu inceleme ile birlikte, hastalığın tanı sürecinde kullanılan laboratuvar testlerinin etkinliği ve hastaların tedaviye verdikleri yanıtların değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca brusellozun klinik seyri ve komplikasyonları göz önünde bulundurularak, olası iyileştirme alanlarının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda çalışmanın bulguları, hastalığın yönetimi konusunda sağlık profesyonellerine yol gösterici bilgi sunarak, hastane bazında tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Brusellozun Tanımı

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerle oluşan, esasen hayvanlarda görülen bir zoonotik enfeksiyon olup, enfekte hayvanlardan insanlara bulaşabilmektedir. Hastalık, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrarı gibi vücut sıvıları ile ya da bu hayvanlardan elde edilen, pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesi yoluyla insanlara geçebilmektedir. Bruselloz, insanlarda titreme, yüksek ateş, terleme, kas ve eklem ağrıları gibi semptomlarla seyreden bir enfeksiyon olarak tanımlanır (1).

2.2. Tarihçe

Bruselloz, ilk olarak Hipokrat tarafından "humma" olarak adlandırılmıştır. Hastalık, 1861 yılında Kırım Savaşı sırasında İngiliz cerrah Marston tarafından Malta Adası'ndaki İngiliz askerlerinde, diğer ateşli hastalıklardan farklı bir etiyolojiye sahip ateş olarak tanımlanmıştır. Brusellozun etkeni, 25 yıl sonra Bruce tarafından Malta hummasından ölen hastaların dalak dokularından izole edilmiştir ve bu organizmaya *Micrococcus melitensis* adı verilmiştir. Danimarkalı veteriner hekim Bang, 1895 yılında düşük yapan sığırların atıklarından izole ettiği mikroorganizmayı *Bacillus abortus* olarak adlandırmıştır. Zammit, 1905 yılında Malta'da brusellozun temel rezervuarının keçiler olduğunu göstermiş ve pastörize edilmemiş keçi sütü tüketiminin yasaklanmasıyla hastalık insidansında önemli bir azalma sağlanmıştır. 1918 yılında American Evans tarafından yapılan yayınlarda, Bruce ve Bang'in çalışmalarına yer verilerek iki farklı organizma arasındaki benzerlikler ortaya konmuştur (1, 10, 11).

Meyer ve Shaw, kısa bir süre sonra Malta humması ve Bang hastalığının etkeni olan organizmaların her ikisine de Sir David Bruce onuruna sırasıyla *Brucella melitensis* ve *Brucella abortus* isimlerini önermiştir. Domuzlarda bruselloz ise ilk kez 1909 yılında Huntyra tarafından Macaristan'da rapor edilmiştir. 1914 yılında Traum, ABD'nin Indiana eyaletinde prematüre doğan domuzlardan *Brucella suis*'i izole etmiştir. Koçlarda epididimit etkeni olan *Brucella ovis*, 1952 yılında Yeni Zelanda'da McFarlan ve arkadaşları tarafından izole edilmiş olup, bu etken 1956 yılında resmi olarak isimlendirilmiştir. Stoenner ve Lockman, 1957 yılında ABD'nin Utah eyaletinde çöl

sıçanlarından *Brucella neotomae*'yi izole etmişlerdir. *Brucella canis*, 1966 yılında köpeklerde abort ile seyreden bir salgın sırasında izole edilmiş ve 1968 yılında Carmicheal ve Bruner tarafından isimlendirilmiştir (1, 10-12).

1994 yılında, İskoç sahilllerinde deniz memelilerinden alınan örneklerde daha önce bilinmeyen bir *Brucella* türü izole edilmiştir. Aynı dönemde, Amerikan araştırmacılar Kaliforniya'da yakalanan bir yunusta benzer bir organizma izole etmiş ve bu izolatlara *Brucella maris* adı verilmiştir (1, 10, 11).

Türkiye'de bruselloz vakası ilk defa 1915 yılında Kuleli Hastanesi'nde bir askerde Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından tanımlanmış ve bu olguda *B. melitensis* izole edilmiştir. 1931 yılında Zühtü Berke sığırların atıklarından, 1943 yılında Golem, 1944 yılında ise Köylüoğlu ve Aktan, koyun ve keçilerde *Brucella* bakterisini tespit etmiştir (1, 10, 11).

Türkiye'de hastalık, ilk kez Malta Adası'nda rapor edilmesi nedeniyle "Malta humması" veya "Akdeniz humması" olarak adlandırılmıştır. Ayrıca, hastalığın tipik ateş seyri nedeniyle "dalgalı humma" (ondülan ateş), *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşmasından ötürü "koyun hastalığı" ve hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması sebebiyle halk arasında "mal hastalığı" gibi isimlerle de bilinmektedir (7, 9, 13, 14).

2.3. Brusellozun Epidemiyolojisi

Bruselloz, küresel düzeyde halk sağlığı açısından en önemli zoonotik enfeksiyonlardan biridir. Her ne kadar hastalığın fatalitesi düşük olsa da bruselloz her yıl binlerce insanı etkileyerek ciddi iş gücü kaybına ve fiziksel yetersizliklere neden olmaktadır. Ayrıca, hayvanlarda düşük, sterilité, erken doğum gibi üreme sorunlarına yol açarak büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Süt veriminde düşüşe sebep olması da hayvancılıkla geçimini sağlayan topluluklar için ek bir ekonomik yük oluşturmaktadır (15-18).

Brucella bakterileri, sığır, at, katır, domuz, keçi, koyun, kedi, köpek gibi çeşitli hayvan türlerini enfekte edebilmektedir. Bu geniş konak yelpazesi, brusellozun dünya genelinde yaygın bir zoonoz olmasına katkı sağlamaktadır. Deneysel olarak da hastalık maymun, tavşan, kobay, sıçan, fare, hamster ve civciv gibi çeşitli laboratuvar hayvanlarına aktarılabilir. Özellikle keçiler, koyunlara kıyasla daha uzun süre boyunca bakteri taşıyıcısı olarak kalmaktadır. Ayrıca bazı vahşi kuş türlerinde de deneysel enfeksiyon oluşturulabilmiştir. Avrupa ve Rusya’da yapılan çalışmalarda, yabani tavşanların da enfekte olabildiği gösterilmiştir. Keneler ve diğer artropodlar, *Brucella*’nın konaklar arasında geçişini sağlayan vektörlerdir. Karasineklerin de bakteriyi en az 24 saat taşıyabildiği, yapılan deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (15-18).

Bruselloz, hayvanlarda kronik bir enfeksiyon olup yaşam boyu sürebilmektedir. Sürü hayvanları arasında hastalık, enfekte hayvanların salgılarıyla veya doğrudan temas yoluyla bulaşabilmektedir. Özellikle erkek hayvanların genital organlarında yerleşen bakteriler, sperm yoluyla dişi hayvanlara bulaşmaktadır. Gebe hayvanlarda uterus enfeksiyonlarına neden olarak düşük yapma riskini artırmaktadır (15-18).

Hastalığın yayılımı, büyük ölçüde hayvancılıkla uğraşan bölgelerle ilişkilidir. Bruselloz vakaları, özellikle Akdeniz Havzası, Arap Yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika gibi bölgelerde daha sık görülmektedir. Bununla birlikte, insan brusellozunun gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Bu belirsizliğin başlıca nedenleri şunlardır (19, 20):

- Birçok bölgede istatistiksel ve demografik verilerin eksikliği,
- Pek çok ülkede zorunlu hastalık bildirim sisteminin bulunmaması,

- Brusellozun bazı ülkelerde bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaması,
- Hastalığın kontrol altına alındığı ülkelerde dahi vakaların gözden kaçırılması.

DSÖ'ye göre her yıl dünya genelinde yaklaşık 500.000 bruselloz vakası rapor edilmektedir. Ancak, ülkeden ülkeye hastalığın insidansı ve prevalansı büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde brusellozun epidemiyolojisi, mesleki maruziyet sonucu oluşan *B. suis* enfeksiyonları ve besin yoluyla bulaşan *B. melitensis* enfeksiyonları arasında değişiklik göstermektedir. *B. abortus*, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da daha yaygınken, *B. melitensis*, Latin Amerika, Akdeniz ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Peru, Kuveyt ve Suudi Arabistan gibi ülkeler ise bruselloz için hiperendemik bölgeler olarak kabul edilmektedir (17, 21-23).

Brusellozun eradike edildiği bazı ülkelerde dahi zaman zaman hastalık vakalarına rastlanabilmektedir. Örneğin, Japonya'da 1996 yılında bildirilen pulmoner bruselloz vakası, hastanın hiçbir zaman Japonya dışına çıkmamış ve çiğ süt veya süt ürünleri tüketmemiş olmasına rağmen kaydedilmiştir. Kanada'da ise brusellozun eradike edilmesine ramak kala, Baffin Adası'nda bruselloz olgularına rastlanmıştır. Bu vakaların çoğu, brusellozun endemik olduğu bölgelere yapılan ziyaretler sırasında enfeksiyonun bulaşmasından kaynaklanmaktadır (17, 21-23).

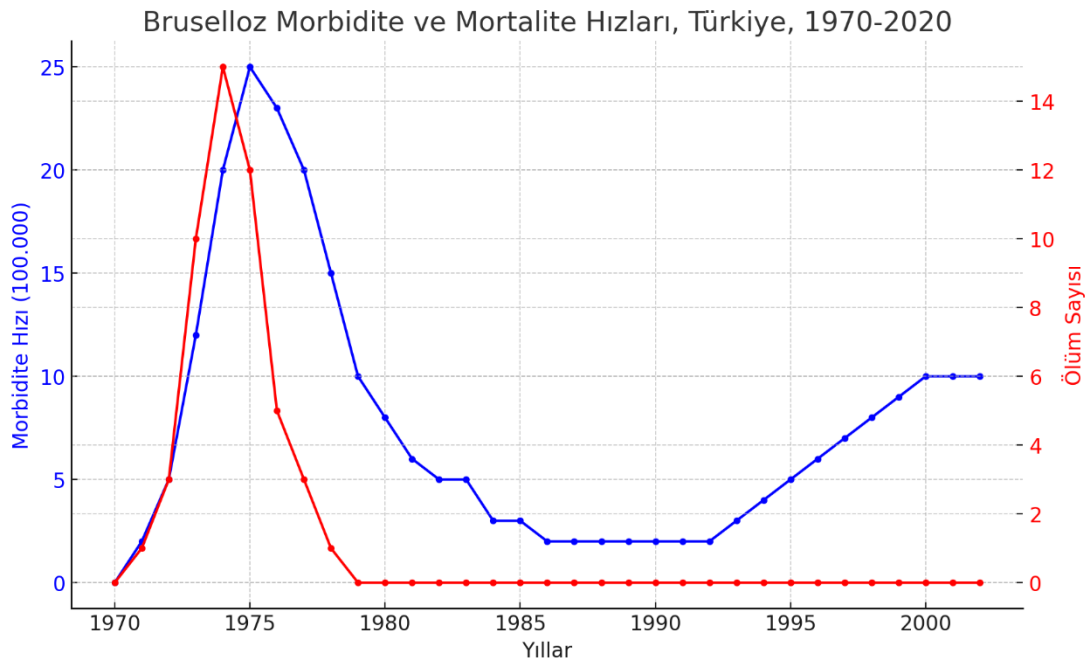
Türkiye'deki bruselloz prevalansı, özellikle tarım ve hayvancılığın yoğun olduğu bölgelerde oldukça yüksektir. Hastalık, zoonotik olması nedeniyle hem hayvanlarda hem de insanlarda yaygın olarak görülmektedir. Brusellozun Türkiye'deki prevalansı, coğrafi bölgelere, hijyen koşullarına ve hayvancılık uygulamalarına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Türkiye'de, 1970 yılında yalnızca 37 bruselloz vakası bildirilmişken, 2005 yılında bu sayı 14.644'e ulaşmıştır. Bu artışın, hastalık prevalansındaki gerçek bir artıştan çok, tanı koyma ve bildirim sistemlerindeki iyileşmelere bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine de Türkiye'de brusellozun gerçek prevalansının, raporlanan vakalardan daha yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller arasında Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray yer almaktadır (3, 8).

Bruselloz, genellikle hayvansal ürünlerin tüketimi ve hayvanlarla doğrudan temas yoluyla bulaştığı için, özellikle hijyen ve veteriner kontrol önlemlerinin yetersiz olduğu

bölgelerde daha yaygındır. Hastalık, enfekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle insanlara bulaşabilir. Ayrıca, hayvanlar arasındaki bulaşmanın kontrol altına alınamaması, hastalığın insanlara yayılma riskini artırmaktadır. Türkiye'de brusellozun yaygın olduğu bölgelerde, toplum sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaya devam etmekte ve hayvancılıkla uğraşan bireylerde ciddi iş gücü kaybına yol açmaktadır. Hastalığın yayılmasını önlemek için alınması gereken en önemli tedbirler arasında veteriner kontrollerinin sıkılaştırılması, hayvanların düzenli aşılanması ve hayvansal ürünlerin uygun hijyen koşullarında işlenmesi yer almaktadır. 2020 itibarıyla Türkiye, özellikle doğu ve güneydoğu bölgelerinde önemli bir bruselloz yükü taşımaya devam etmektedir. Bruselloz insidansı, bazı bölgelerde %26.7'ye kadar ulaşırken, genellikle pastoral bölgelerde ve çiğ süt tüketiminin yaygın olduğu alanlarda hastalığın daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Özellikle *B. melitensis* türü, Türkiye'deki vakaların çoğuna neden olan başlıca patojendir. 2020 verilerine göre, bruselloz vaka sayısı 70.000'lerin üzerinde seyretmiş ve özellikle hayvanlarla teması olan kırsal kesimde yaşayan bireyler arasında yaygın olmuştur. Bununla birlikte, hastalığın ölüm oranları son derece düşüktür; 2010'dan sonra yılda 0 ila 3 arasında ölüm vakası rapor edilmiştir. Bu durum, özellikle sağlık hizmetlerine erişim, tedavi seçenekleri ve toplumdaki farkındalığın artışıyla ilişkilendirilmektedir. Türkiye'deki bruselloz olgu ve ölüm sayıları konusunda, son yıllarda literatürde belirgin ölüm vakalarına dair çok az veri bulunmaktadır. Bruselloz, yaygın görülen ve kontrol altına alınabilir bir enfeksiyon olmakla birlikte, mortalite oranları oldukça düşüktür. Özellikle, doğru tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir, ancak tedaviye erişimin iyileşmesi sayesinde ölüm oranları genel olarak sınırlı kalmıştır. Örneğin, bir çalışmada 2001-2012 yılları arasında takip edilen 220 bruselloz vakasında ölümle sonuçlanan vaka bildirilmemiştir. Ancak, vakaların büyük kısmı ciddi komplikasyonlar geliştirmiştir, özellikle kas-iskelet sistemi (yaklaşık %47) ve hematolojik sistem (%46) en sık etkilenen alanlar olmuştur. Bu tür komplikasyonlar, uygun tedavi edilmezse yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilmektedir, ancak ölüm riski çok düşük seviyede kalmıştır (Tablo 2.1, Şekil 1.1) (3, 8, 24, 25).

Tablo 2.1. Türkiye’de bildirilmiş Bruselloz vaka sayıları

Yıllar	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı
1970 – 1979	753	0,18	3
1980 – 1989	13103	2,03	6
1990 – 1999	89626	13,56	21
2000 – 2005	91497	21,63	12
2006 – 2010	95000	22,03	3
2011 – 2015	98000	23,0	2
2016 – 2020	100000	23,03	1



Şekil 1.1. Türkiye’de Bruselloz morbidite ve mortalite hızları

2.4. Bulaş Yolları

Brusellozun bulaş yolları, hayvan ve insan temasına bağlı olarak farklı yollarla gerçekleşmektedir. *Brucella* bakterisinin en yaygın bulaş kaynaklarından biri hayvan sütüdür. Süt dışında, hasta hayvanların idrarı, plasentas ve diğer vücut sekresyonları da enfeksiyon kaynağıdır. Bulaş yolları genellikle aşağıdaki şekillerde gerçekleşir (26-28):

- Derideki sıyrık ve kesilerden enfekte hayvanlarla doğrudan temas.
- Aerosollerin inhalasyonu, enfekte havanın solunması ya da enfekte partiküllerin konjonktivaya temas etmesi.
- Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, krema, tereyağı, dondurma gibi) gastrointestinal sistem yoluyla alınması.
- Az pişmiş dalak ve karaciğer gibi organların tüketimi nadiren enfeksiyon kaynağı olabilir, çünkü bu dokularda mikroorganizma sayısı düşük seviyelerde bulunur.

Propiyonik ve laktik asit fermentasyonu nedeniyle yoğurt ve kaşar peyniri gibi fermente ürünlerle bulaşma riski düşüktür. Et ürünleri de genellikle çiğ tüketilmediği için bulaşma olasılığı düşük kabul edilmektedir. Buna rağmen, az pişmiş dalak ve karaciğer tüketimi hastalığın bulaşmasına neden olabilir. İnsandan insana bulaş çok nadirdir; cinsel geçiş ihtimali, insan spermalarında *Brucella* bakterisinin izole edilmesine rağmen, tartışmalı bir konudur. Ancak, doku nakli ile bulaşma olasılığı bildirilmiştir. Ayrıca, canlı *Brucella* aşılı ile kaza sonucu inokülasyonlar, özellikle veteriner hekimler için bulaş riski taşımaktadır. Kan transfüzyonu yoluyla bulaş nadirdir ancak literatürde bu yolla bulaşma vakaları mevcuttur. Hamilelik sırasında brusellozis, özellikle düşük riski oluşturabilir ve neonatal enfeksiyon vakaları, transplasental ya da perinatal geçişin mümkün olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, hamilelik sürecinde enfeksiyonun erken teşhisi ve uygun tedavinin sağlanması oldukça önemlidir (29-31).

Meslek Grupları İçin Risk

Bruselloz, mesleki maruziyet nedeniyle bazı meslek grupları için önemli bir risk oluşturmaktadır. Özellikle çiftçiler, mezbaha çalışanları, veterinerler, hekimler ve laboratuvar personeli bruselloza yakalanma açısından yüksek risk grubundadır. Laboratuvar kaynaklı bruselloz vakaları, gelişmekte olan ülkelerde uygun biyogüvenlik

önlemlerinin yetersizliği nedeniyle daha sık görülmektedir. DSÖ, *Brucella* türlerini Risk Grubu III olarak sınıflandırmıştır; bu, enfekte kişilerin yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (20, 32).

Laboratuvar ortamında çalışan personel için bulaşma yolları:

- Enfekte materyallerle doğrudan temas,
- İğne yaralanmaları ile bakteri inokülasyonu,
- Enfekte materyalin göz, ağız ve burun mukozalarına sıçraması ve bu bölgelerin kontaminasyonu,
- Enfekte aerosollerin inhalasyonu.

Bu yollarla enfekte materyale maruz kalan personel arasında bruselloz insidansı oldukça yüksektir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, laboratuvar kaynaklı bruselloz insidansı sağlık personelinde %18 olarak bildirilmiş ve her çalışma yılı başına bu oran %8 olarak saptanmıştır. Laboratuvar çalışanlarında enfekte materyale maruz kalma sonrası enfeksiyon gelişme riski, maruz kalınan bakteri miktarına ve bulaşma yoluna göre %30 ile %100 arasında değişiklik göstermektedir (33-35).

Biyoterörizm Riski

Brucella bakterilerinin özellikle laboratuvar çalışanları için düşük enfektif dozda bile tehlike oluşturması, bu mikroorganizmaların potansiyel bir biyoterörizm ajanı olabileceği endişelerini gündeme getirmektedir. İnhalasyon yoluyla bulaşan enfektif doz çok düşük olduğundan, *Brucella* türleri biyoterörizm açısından yüksek bir tehlike arz edebilir. Bu nedenlerle, brusellozun yayılma yollarının kontrolü, özellikle yüksek riskli meslek gruplarında ve halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle endemik bölgelerde sıkı biyogüvenlik önlemleri ve halk sağlığı eğitimleri bu risklerin azaltılmasında önemli rol oynar (36, 37).

2.5. Bakteriyolojik Özellikler

Brucella bakterisi, insan ve hayvan sağlığını etkileyen önemli patojenlerden biridir ve *Brucellaceae* ailesine aittir. *Brucella* cinsi, diğer *Brucellaceae* ailesi üyeleri olan *Ochrobactrum* ve *Mycoplana* gibi organizmalarla yakın akrabalık gösterir. Ancak, *Mycoplana* türleri, toprakta bulunur ve insanda hastalık yapma yeteneği yoktur.

Ochrobactrum anthropi, fırsatçı bir insan patojeni olabilen bir toprak organizmasıdır. *Brucellaceae* ailesi, *Protobacteria filumunun Alphaproteobacteria* sınıfına ait olup, *Rhizobiales* takımının bir üyesidir. Bu takımda insanlarda hastalıklara neden olabilen diğer bir üye ise *Bartonella* cinsidir (30, 38).

2.5.1. Bakterinin Türleri

Brucella genusunun üyeleri, konakçılara, kültürel, metabolik ve antijenik özelliklerine göre sekiz türe ayrılmaktadır. Ancak yapılan DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları, bu türler arasında %95'ten fazla genetik homoloji olduğunu göstermektedir. Yani bu türlerin aslında genetik olarak birbirlerine çok benzediği ve *B. melitensis*'in alt türleri olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, terminolojide karışıklık yaratmamak adına eski isimlendirme korunmaktadır (30, 38).

***Brucella* Türleri ve Özellikleri**

1. *Brucella abortus*:

- Primer konakçı: Sığırlar ve diğer bovidae türleri.
- Diğer konakçılar: Deve, geyik, koyun, domuz ve insan.
- Biyovarlar: 9 biyovarı bulunmaktadır.
- Özelliği: İnsanlarda enfeksiyon daha hafif seyirlidir, ancak ciddi ekonomik kayıplara yol açar.

2. *Brucella melitensis*:

- Primer konakçı: Koyun ve keçiler.
- Diğer konakçılar: Diğer türleri de etkileyebilir.
- Biyovarlar: 3 biyovarı vardır.
- Özelliği: İnsanlarda en sık görülen bruselloz türü olup, en invaziv ve patojenik formdur. Akut bruselloz vakalarının çoğundan sorumludur.

3. *Brucella suis*:

- Konak özgüllüğü: Biyovarlar arasında farklılık gösterir.

- Biyovar 1, 2 ve 3: Domuzlar.
- Biyovar 4: Geyikler.
- Biyovar 5: Küçük kemirgenler.
- Özelliği: Tüm biyovارları insanlarda hastalık oluşturabilir.

4. *Brucella neotomae*:

- Konakçı: Sadece çöl farelerinden izole edilmiştir.
- Coğrafya: Sınırlı bir coğrafi bölgede bulunur.
- Özelliği: İnsanda patojenik olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır.

5. *Brucella ovis*:

- Konakçı: Koyunlar.
- Özelliği: Tüm hayvan türlerinde deneysel enfeksiyon oluşturabilse de koyunlara yüksek özgüllük gösterir. İnsanda subklinik enfeksiyon oluşturabileceğine dair veriler olsa da patojeniteye neden olduğu gösterilmemiştir.

6. *Brucella canis*:

- Konakçı: Köpekler.
- Özelliği: İnsanlarda nadiren enfeksiyona neden olur. Genetik araştırmalar, bu bakterinin *B. suis* biyovar 1'den türediğini göstermektedir.

7. *Brucella pinnipediae*:

- Konakçı: Foklar ve ayıbalıkları.
- Özelliği: Deniz memelilerinden izole edilmiştir. İlk olarak *B. maris* olarak tanımlanmış, ancak yapılan DNA polimorfizm çalışmaları sonucunda bu tür ismi verilmiştir.

8. *Brucella cetaceae*:

- Konakçı: Yunuslar ve balinalar.

- Özelliği: Deniz memelilerinden izole edilmiştir ve foklardan izole edilenlerden farklı olduğu için bu ismi almıştır.

Brucella türleri Tablo 2.2’de özetlenmiştir.



Tablo 2.2. *Brucella* türleri ve özellikleri

<i>Brucella</i> Türü	Primer Konakçı	Diğer Konakçılar	Biyovar Sayısı	İnsanlarda Patojenite
<i>B. abortus</i>	Sığırlar ve diğer Bovidae türleri	Deve, geyik, koyun, domuz ve insan	9	Daha hafif enfeksiyon
<i>B. melitensis</i>	Koyun ve keçiler	Diğer türleri de etkileyebilir	3	En invaziv ve patojenik
<i>B. suis</i>	Domuzlar (Biyovar 1, 2, 3), Geyikler (Biyovar 4), Küçük kemirgenler (Biyovar 5)	İnsanlarda hastalık yapabilir	5	Tüm biyovarları patojenik
<i>B. neotomae</i>	Çöl fareleri	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İnsanda patojen değil
<i>B. ovis</i>	Koyunlar	Yüksek özgüllük gösterir	Yok	Subklinik enfeksiyon olabilir
<i>B. canis</i>	Köpekler	Nadiren insanlarda enfeksiyon yapar	Yok	Nadiren patojen
<i>B. pinnipediae</i>	Foklar ve ayıbalıkları	Deniz memelilerinden izole edilmiştir	Yok	İnsanlar için bilinmiyor
<i>B. cetaceae</i>	Yunuslar ve balinalar	Deniz memelilerinden izole edilmiştir	Yok	İnsanlar için bilinmiyor

İnsanlarda *Brucella* Türlerinin Patojenitesi

İnsanlar, üç ana *Brucella* türü ile enfekte olabilir. Bunlar arasında en invaziv ve patojenik olanı *B. melitensis*'tir. Patojenite açısından sırasıyla *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. abortus* gelmektedir. *B. abortus*, diğer iki türe göre insanlarda daha hafif enfeksiyonlara neden olur, ancak yine de ciddi sağlık sorunları yaratabilir. *B. canis* ise insanlarda enfeksiyon oluşturma olasılığı en düşük olan türdür ve genellikle köpeklerle özgü bir patojen olarak bilinir. Bu türlerin insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkileri, enfeksiyonun yayılma yolları ve konakçılar arasında farklılık göstermektedir. Özellikle *B. melitensis*, insanlarda en ciddi bruselloz vakalarına neden olan tür olarak kabul edilmektedir (1, 39, 40).

2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikler

Brucella türleri, mikrobiyolojik özellikleri ile diğer Gram negatif bakterilerden ayrılır. *Brucella* cinsi bakteriler, yaklaşık 0,5-0,7 µm genişliğinde ve 0,6-1,5 µm uzunluğunda olup, kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklindedir. Gram negatif özellik gösteren bu bakteriler, mikroskopik olarak küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle yerlerinde titreşim yaparlar, bu hareket Braunien hareketi olarak adlandırılır. Tek tek, daha az sıklıkla ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde bulunurlar. S (smooth) tipi ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gözlenebilir, ancak pasaj sırasında ve R (rough) tipi koloni oluştuğunda kapsül kaybolur (41-43).

Üreme ve Metabolik Özellikler: *Brucella* türleri zorunlu aerob olup, solunum metabolizması gösterirler. Bazı türler, özellikle *B. abortus* ve *B. suis*'in bazı biyovaryantları, ilk izolasyonlarında üreme için CO₂'ye ihtiyaç duyarlar. *Brucella*'nın enerji metabolizması oksidatif olup, karbonhidratlardan ve amino asitlerden enerji sağlarlar. Birçok suş enerji kaynağı olarak özellikle i-eritritol kullanır. *Brucella* türleri, üreme için kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyarlar ve bu besiyerleri; amino asitler, tiamin, biotin, nikotin amid ve pantotenik asit gibi önemli büyüme faktörlerini içerir. *Brucella* suşlarının üremesi için gerekli olan diğer faktörler şunlardır (41-43):

- Hemin (faktör X) ve nikotin amid dinükleotid (faktör V) üreme için gerekmez.
- Demir ve manganez gibi eser metaller, üreme için gereklidir. Demir, özellikle siderofor aracılığıyla sekestre edilir ve bakterioferritin yardımıyla depolanır.

Biyokimyasal Özellikler: *Brucella* türleri çeşitli biyokimyasal özelliklere sahiptir ve bu özellikler, türlerin identifikasyonu için kullanılır (41-43):

- Katalaz: Tüm *Brucella* suşları katalaz pozitifdir.
- Oksidaz: Birçok suş oksidaz pozitif olup, nitratları nitritlere indirgerler. Nitrat redüktaz enzimi birçok *Brucella* suşu tarafından üretilir.
- H₂S üretimi: Sülfür içeren amino asitlerden H₂S üretme yeteneği, farklı türler ve biyovaryolar arasında değişkenlik gösterir. Bu özellik, farklı türleri ve biyovaryoları ayırt etmek için kullanılır.
- Proteolitik Aktivite: Zayıftır, jelatini eritemezler ve eritrositlerde hemoliz yapmazlar.
- Üreaz Aktivitesi: *B. suis* ve *B. canis* suşları yüksek üreaz aktivitesine sahiptir, diğer bazı türlerde bu aktivite zayıftır veya hiç yoktur (örneğin, *B. ovis*).
- Voges-Proskauer Reaksiyonu: İndol ve asetilmetil karbinol üretmezler, yani Voges-Proskauer testi negatiftir.
- Glikoz Fermantasyonu: Glikozdan asit üretmezler.
- o-Nitrofenol-β-galaktozidaz hidrolizi: Genellikle bu enzim tarafından hidrolize edilmezler.
- Metil Kırmızısı Testi: Olumsuz sonuç verir.

***Brucella*'nın İdentifikasyonu:** *Brucella* türlerini tür seviyesinde tanımlamak için çeşitli testler kullanılır. Bu testler aşağıda listelenmiştir (41-43):

1. Tiyonin ve bazik fuksin boyalarına duyarlılık: *Brucella* suşlarının boyalara duyarlılığı, spesifik boya konsantrasyonlarına (20 µg/ml) göre belirlenir. *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. abortus*'un duyarlılıkları karşılaştırılarak tür tespiti yapılır.

2. Üre Hidrolizi: Christensen's üre agarı kullanılarak yapılır. Yoğun inokülasyon yapıldıktan sonra 5 dakika oda sıcaklığında bekletilir ve pozitif reaksiyonlar gözlenir. Pozitif reaksiyonlar genellikle *B. suis*, *B. canis* ve bazı *B. melitensis* suşlarında gözlemlenir. *B. abortus* ve *B. melitensis* türlerinde inkübasyon süresi daha uzundur.

3. H₂S Üretimi: H₂S üretimi, kurşun asetat stripleri kullanılarak kalp infüzyon agarında izlenir. H₂S üretimi, türlerin ayırt edilmesinde kullanılır.

4. Faj Duyarlılık Testi: Tbilisi faji (Tbilis faji), *Brucella* türlerinin ayırt edilmesinde kullanılan bir yöntemdir. RTD'da (fajın 10 kat dilüsyonları) *B. abortus*'u lizise uğratar ve *B. suis*'e karşı farklı RTDx104 seviyelerinde lizis görülür.

5. Akriflavin Solüsyon Testi: *B. canis* pürüzlü bir organizma olup, akriflavin solüsyonunda aglütinasyon oluşturur. *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. abortus* tipik olarak düz türlerdir ve aglütinasyon oluşturmazlar.

Diğer Özellikler

- Proteolitik aktivite zayıf olup, jelatin ve eritrositleri parçalama yetenekleri yoktur.
- Sitrat tek karbon kaynağı olarak kullanılmaz.
- Glikozdan asit üretimi gerçekleşmez, dolayısıyla fermantatif metabolizmaya sahip değildirler.
- H₂S üretimi, türlerin ayırt edilmesinde kritik bir rol oynar.

Bu mikrobiyolojik özellikler, *Brucella* türlerinin laboratuvarında tanımlanmasında ve farklı suşların ayırt edilmesinde büyük önem taşır (41-43).

2.5.3. Antijenik Özellikler

Brucella cinsi bakteriler, antijenik yapı bakımından tür düzeyinde belirgin farklılıklar sergilemektedir. Bu farklılıklar, bakterinin hücre yüzeyindeki çeşitli antijenlerin yapısal ve moleküler özelliklerinden kaynaklanmaktadır. *Brucella* bakterileri, ultrasonik parçalanma, dondurma-çözme gibi mekanik işlemler sonrasında yapısal olarak ayrılmakta ve farklı antijenik profiller ortaya koymaktadır. Hücre yüzey yapıları, içteki sitoplazmik zarın üzerinde yer alan bir peptidoglikan tabakası, onu çevreleyen fosfolipid-lipopolisakkarit S (S-LPS) tabakası ve dış zar proteinlerinden oluşmaktadır. Bu yapıların en dış tabakası olan dış membran, antijenik özellikleri sağlayan esas katman olup, organizmanın konak bağışıklık sistemi tarafından tanınmasına katkıda bulunmaktadır (44-46).

Dış membranın en önemli bileşenlerinden biri olan lipopolisakkarit (LPS) kompleksi, *Brucella* türleri arasında antijenik farklılıklar gösterirken aynı zamanda endotoksin benzeri aktiviteye sahip olup, bakteri virülansında da kritik bir rol oynamaktadır. Her ne kadar belirgin bir ekzotoksin salgılanmasa da LPS'nin endotoksin özelliği *Brucella* enfeksiyonlarının patogenezi açısından önemlidir. Bu nedenle serolojik tanı yöntemlerinde LPS kompleksine karşı geliştirilen antikorların saptanması, *Brucella* tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (47).

LPS kompleksinde bulunan ve türlerin ayrımında kullanılan temel antijenler A (*abortus*) ve M (*melitensis*) olarak adlandırılmaktadır. A antijeni *B. abortus* türünde daha baskın iken, M antijeni *B. melitensis*'te yüksek miktarda bulunmaktadır. *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis* gibi türler, tanı amaçlı serolojik analizlerde kullanılan ortak antijenik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, *B. canis* ve *B. ovis* türlerinde A ve M antijenlerinin bulunmaması, bu türlerin serolojik testlerde spesifik antikorlar ile aglütinasyon reaksiyonu göstermemesine neden olmaktadır. Dolayısıyla, bu türler seronegatif ve tanı süreçlerinde farklı yöntemlerin kullanılmasını gerektirir (45, 48).

Brucella'nın S-LPS yapısı, bakterinin yüzeyindeki O-antijen zincirinde bulunan 4-6 dideoksi-4-amino-D-mannoz bölgesi nedeniyle diğer bazı bakterilerle çapraz reaksiyon oluşturabilmektedir. Bu nedenle, *Brucella*'nın *Escherichia coli* O:116 ve O:157, *Francisella tularensis*, *Salmonella* N grubu, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* ve *Yersinia enterocolitica* O:9 gibi patojenlerle serolojik testlerde çapraz reaksiyon gösterdiği gözlenmiştir. Bu çapraz reaktivite, serolojik tanı süreçlerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceğinden dikkatli değerlendirme gerektirmektedir (46, 49).

2.5.4. Genetik Özellikler

Brucella cinsi bakteriler, filogenetik olarak *Proteobacteria* grubunun "alfa 2" alt sınıfına ve *Rhizobiales* takımına dahil olan *Brucellaceae* ailesinde yer almaktadır. *Brucella* türlerinin genetik özellikleri, bakteri biyolojisinin ve taksonomisinin anlaşılmasına yönelik olarak ilk kez 1960'lı yıllarda hibridizasyon çalışmaları ile incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, farklı *Brucella* türleri arasında %90'ın üzerinde genetik homoloji saptanmış, bu durum türler arasındaki genetik benzerliğin oldukça yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bazı araştırmacılar, bu yüksek genetik benzerlik

nedeniyle tüm *Brucella* türlerinin tek bir ana tür olan *B. melitensis*'in varyantları olabileceği hipotezini öne sürmüştür (50, 51).

Son yıllarda yapılan genetik sekanslama çalışmaları da hibridizasyon sonuçları ile uyumlu olarak türler arasında oldukça yüksek düzeyde genetik benzerlik göstermiştir. Özellikle *Brucella* genomunun büyük oranda korunmuş olması, türlerin biyolojik işlevlerini ve enfeksiyon süreçlerini benzer mekanizmalar üzerinden yürüttüğünü düşündürmektedir. Genomik analizler, türler arasında küçük çaplı varyasyonların dışında büyük genetik farklılıklar bulunmadığını ve *Brucella*'nın yüksek oranda monofiletik bir grup olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Bu genetik yapının detaylandırılması, *Brucella* enfeksiyonlarının tanı ve tedavi süreçlerinde genetik hedeflerin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, genetik varyasyonların detaylı olarak incelenmesi, *Brucella* türlerinin evrimsel adaptasyonlarını ve konakçıya özgü enfeksiyon mekanizmalarını anlamak açısından da önem taşımaktadır. *Brucella*'nın genetik yapısı üzerindeki bu çalışmalar, aynı zamanda gelecekteki tanı ve tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesi için potansiyel biyobelirteçlerin tespitine olanak tanımaktadır (50, 52).

2.5.5. Antibiyotik Duyarlılığı ve Direnç

Brucella cinsi bakterilerde doğal olarak plazmid aracılı antibiyotik direnç mekanizmalarına rastlanmamıştır. Deneysel çalışmalarda, laboratuvar koşullarında *B. abortus* suşlarına plazmid aracılığıyla antibiyotik direnç genleri aktarılabilmiş olsa da bu durum, doğal izolatlar açısından geçerli değildir ve klinik pratiğe yansımamaktadır. *Brucella* tedavisinde etkinliği kanıtlanmış antibiyotikler sınırlıdır ve bu ajanlar esas olarak tetrasiklinler, rifampisin, aminoglikozidler, florokinolonlar ve ko-trimaksazol gruplarını içermektedir (53, 54).

Penisilinler, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, kloramfenikol ve eritromisin gibi antibiyotikler, *Brucella*'ya karşı in vitro olarak etkili bulunsa da klinik çalışmalarda yetersiz etkinlik göstermiştir ve bu yüzden tedavide kullanımları önerilmemektedir. Bu antibiyotiklerin, bakterinin intraselüler yaşam döngüsüne etkili olamaması ve enfeksiyon odağına yeterince penetre olamaması nedeniyle tedavide etkisiz kaldıkları düşünülmektedir (55).

Brucella enfeksiyonlarının tedavisinde başarının artırılması için kombine tedavi rejimleri önerilmektedir. Tek ajan ile tedavi edilen hastalarda nüks ve kalıcı enfeksiyon oranları yüksek olduğundan, antimikrobiyal etkinin pekiştirilmesi adına birden fazla antibiyotik kombinasyonunun kullanımı tercih edilmektedir. Bununla birlikte, etkili antimikrobiyal tedavi uygulanmış vakalarda dahi relaps ve persistan enfeksiyonların sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durum, genellikle antimikrobiyal dirençten ziyade, *Brucella* bakterilerinin intraselüler lokalizasyon özelliklerine bağlanmaktadır. Bakterinin hücre içinde yerleşmesi, antimikrobiyal ajanların enfeksiyonun primer odağına yeterli konsantrasyonlarda ulaşmasını engellemekte ve böylece tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca, tedavi sürecinde hastaların ilaç rejimlerine uyumsuzluğu da relaps ve kalıcı enfeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu özellikler göz önünde bulundurularak *Brucella* enfeksiyonlarının tedavisinde, bakterinin biyolojik davranışlarını dikkate alan ve uzun süreli antibiyotik kombinasyonlarını içeren protokollerin uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır (53, 56).

2.6. Patogenez

Brucella, makrofajlar içerisinde yaşamını sürdürebilen, fakültatif intraselüler bir mikroorganizmadır ve bu özelliği sayesinde konağın immün yanıtından korunmaktadır. *Brucella*, makrofaj apoptozunu inhibe ederek ve T-helper 1 (Th1) hücrelerine özgü bağışıklık yanıtını baskılayarak, ayrıca tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) üretimini azaltarak konağın savunma mekanizmalarından kaçabilmektedir. Bakterinin bu adaptif yeteneği, çeşitli virülans faktörlerinin varlığı ile desteklenmektedir; başlıca virülans faktörleri arasında hücre membranı yüzeyinde yer alan LPS yapısı, Virülans Faktörü Tip IV Salgı Sistemi Proteini B (VirB) tip IV sekresyon sistemi (T4SS) ve siklik B-1,2 glukan sistemi bulunmaktadır. Ayrıca, *Brucella*'nın adenosin ve guanosin monofosfat sistemleri, fagolizozom kaynaşmasını, miyeloperoksidaz salınımını ve tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini engelleyerek bakterinin hücre içi yaşam süresini uzatmaktadır (57, 58).

Brucella'nın süperoksit dismutaz enzimi, reaktif oksijen türlerini nötralize ederek bakterinin konakçı hücre içerisinde sağ kalımını artırmaktadır. Üreaz enzimi ise mide asiditesine karşı koruyucu bir bariyer oluşturmakta ve özellikle *B. abortus* ve *B. suis*'in mide ortamında hayatta kalmalarını sağlamaktadır. *Brucella* türleri, iki bileşenli bir

“quorum sensing” sistemi aracılığıyla hücre yüzeyi proteinlerinin ekspresyonunu düzenlemekte ve bu sayede hücre içi sağ kalımı kolaylaştırmaktadır. Hücre yüzeyinde yer alan ve ozmoregülatör periplazmik glukanlar olarak adlandırılan bu proteinler, konak hücre zarındaki lipitlerle etkileşime girerek fagozom ve lizozom kaynaşmasını engellemektedir. VirB tipi IV sekresyon sistemine ait proteinler, bakterinin endoplazmik retikulumla ilişkili veziküllerle etkileşimini kolaylaştırmakta ve vezikül içi pH’ı nötralize ederek bakterinin hücre içi replikasyonuna olanak sağlamaktadır (59).

Enfekte makrofajlar, retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde dejenere olmakta ve içlerindeki *Brucella* mikroorganizmalarını dışarıya salmaktadır. Bu şekilde hücre içinde çoğalan bakteriler, komşu hücrelere yayılmakta ve yerel lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi RES organlarına metastatik yayılım göstermektedir. Bakteriler, immün sistem tarafından tamamen ortadan kaldırılamadığında granülom formasyonu ile sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Granülomlar *B. abortus* enfeksiyonlarına özgü bir bulgu olarak karakterize edilirken, *B. melitensis* enfeksiyonlarında daha küçük ve toksik etkisi daha belirgin granülomlar gözlenmektedir. Granülomlar genellikle fibrozis ve kalsifikasyon ile iyileşmekte, *B. suis* enfeksiyonlarında ise özellikle eklemler ve dalakta kronik apse oluşumları izlenmektedir (2, 58).

Brucella enfeksiyonları, öncelikle Th1 tipi hücresel immün yanıtı aktive etmektedir. Bu yanıtın temel araçlarından TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ) ve interlökin-12 (IL-12) gibi sitokinler, hastalığın immün patogenezinde kritik rol oynamaktadır. İnsanlarda *Brucella* enfeksiyonlarına karşı oluşan Th1 kaynaklı immün yanıtta, $\gamma\delta$ T hücre reseptörlerine sahip T lenfositler aktif rol üstlenmektedir. Bu T hücreleri, doğrudan *Brucella* bakterisi veya bakterinin enfekte ettiği monositlerle etkileşime girerek TNF- α ve IFN- γ üretimini tetiklemekte, böylelikle bakterinin makrofajlar içerisinde replikasyonu engellenmektedir. *Brucella*’nın kronik enfeksiyon haline dönüşmesi veya ortadan kaldırılması, T hücreleri ile makrofajlar arasındaki bu dinamik dengeye bağlıdır (2, 58, 60).

Brucella enfeksiyonlarında temel bağışıklık yanıtı hücresel immünite üzerinden sağlanırken, humoral yanıtın sağladığı antikorların koruyuculuğu oldukça düşüktür. Enfeksiyonun erken dönemlerinde immunglobulin M (IgM) tipi antikor düzeyleri hızla

yükselirken, ikinci haftadan itibaren immunglobulin G (IgG) antikor düzeylerinde belirgin bir artış gözlenmektedir. İmmunglobulin A (IgA) tipi antikorlar ise enfeksiyonun başlangıcında yükselmekte, ancak ileri dönemlerde belirgin bir azalma göstermektedir. Tedavi sonrası IgG antikor düzeyleri IgM düzeylerine kıyasla daha hızlı bir düşüş göstermekte, ancak bazı hastalarda IgM antikorları aktif enfeksiyon olmasa dahi düşük titrelerde aylarca, hatta ömür boyu pozitif olarak kalabilmektedir. IgG ve IgA antikor düzeylerinin altı aydan uzun süre yüksek kalması, kronik enfeksiyon veya nüksün bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (57, 59).

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Brucella enfeksiyonu, vücuttaki her organ ve sistemi etkileyebilen geniş bir klinik spektruma sahip sistemik bir enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Klinik belirtiler, asemptomatik seyredebileceği gibi ölümcül komplikasyonlara yol açabilecek kadar şiddetli formlar da içerebilir. Enfeksiyon, farklı hastalık tablolarını taklit edebilme potansiyeline sahip olup, bu durum tanıda zorluklara neden olmaktadır. Türler arasındaki klinik varyasyonları belirlemek her ne kadar zor olsa da *B. melitensis* enfeksiyonlarının *B. abortus* ile kıyaslandığında daha akut başlangıçlı olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi genellikle 1-4 hafta olmakla birlikte, bazı vakalarda bu süre 3 aya kadar uzayabilmektedir (13, 35).

Hastalığın semptom süresi 8 haftadan kısa ise akut, 8-52 hafta arasında ise subakut, 1 yıldan uzun sürdüğünde ise kronik bruselloz olarak sınıflandırılmaktadır. Enfeksiyon, genel bir sistemik hastalık tablosu şeklinde ortaya çıkabileceği gibi belirli organların odaklandığı lokalize tutulumlar şeklinde de kendini gösterebilir. Fokal tutulumlar, akut enfeksiyonun komplikasyonları olarak ortaya çıkabileceği gibi kronik enfeksiyonun klinik göstergesi olarak da değerlendirilebilmektedir. En ağır klinik tablo *B. melitensis* enfeksiyonlarında gözlenirken, bunu sırasıyla *B. suis* ve *B. abortus* enfeksiyonları izlemektedir (11, 61).

Hastalığın klinik seyri, enfeksiyonun evresi, tutulan organ veya sistem, konağın bağışıklık durumu, etken patojenin türü ve virülansı ile tedavi başlama süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Enfeksiyonun başlangıcı ani veya sinsi olabilir, semptomlar birkaç gün ila birkaç hafta arasında gelişir. *Brucella* enfeksiyonunun en sık görülen belirtileri artralji, ateş ve yorgunluktur; bu semptomlar

vakaların %75 ila %100'ünde gözlenmektedir. Aşırı terleme, kötü kokulu terleme, iştahsızlık ve kas ağrıları bu belirtileri takip eden yaygın şikayetlerdir. En sık gözlenen klinik bulgular arasında ateş, hepatomegali, splenomegali, periferik artrit, sakroileit, skrotal şişlik ve lenfadenopati yer almaktadır (61).

Subklinik veya asemptomatik bruselloz, genellikle çiftçiler, mezbaha çalışanları ve veterinerler gibi risk gruplarında daha sık görülmektedir. Bu hastalarda klinik belirti ve bulgular genellikle yoktur ve tanı serolojik pozitiflik ile konulmaktadır. Serolojik testlerde düşük titrelerde pozitiflik ve kültür negatifliği gözlenir. Bu tablo, hastanın immün durumuna bağlı olarak daha ciddi klinik formlara ilerleyebilmektedir (6, 62).

Akut bruselloz, hastalığın en yaygın görülen tipik klinik formudur. Bu hastalar sıklıkla bakteriyemiktir ve vakaların %50'sinde ani başlangıç görülür. Akut vakalarda yüksek ateşin yanı sıra kırgınlık, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı, bol terleme, kilo kaybı, miyalji ve artralji gibi semptomlar gözlenmektedir. Ateş genellikle 38.5°C'nin üzerine çıkar ve vakaların %85'inden fazlasında bu şekilde seyreder. Ayrıca, vakaların %6-35'inde hepatosplenomegali ve %40-50'sinde artrit gözlenmektedir (6, 63).

Subakut bruselloz, yetersiz veya uygun olmayan kombinasyonlarda antibiyotik tedavisi alan hastalarda daha sık görülmektedir. Klinik belirtiler ve bulgular akut bruselloza göre daha hafif olmakla birlikte, nedeni bilinmeyen ateş tablosunun önde gelen nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (6, 62).

Kronik bruselloz, genellikle kronik yorgunluk sendromu ile kendini gösterir. Kronik olguların %85'i asemptomatik seyreder ve bu vakalarda belirti ve bulgular genellikle nonspesifik olduğundan klinik tanı koymak oldukça zordur. Psikonevrotik şikayetler ve baş ağrısı gibi depresyon belirtileri sıklıkla ön plandadır. Bu hastalarda ölçülebilir bir ateş olmamakla birlikte, hastalar sıklıkla ateşlenme hissinden yakınmaktadır. Ayrıca, terleme, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve oküler komplikasyonlar (örneğin episklerit ve üveit) bu grupta daha sık izlenmektedir (6, 63).

Lokale bruselloz ise organizmaların kan dolaşımında bulunmadığı ancak kemik, eklem, beyin omurilik sıvısı, karaciğer, böbrekler, dalak veya deri gibi belirli dokularda yerleşmiş olduğu durumlardır. Lokalizasyon, enfeksiyonun başlıca belirtisi olabileceği gibi kronik enfeksiyonun tek belirtisi olarak da ortaya çıkabilir. Lokale enfeksiyonlar,

sistemik enfeksiyonun komplikasyonu olarak geliştiğinde "komplikasyon" olarak sınıflandırılmaktadır. Bu vakalarda, serolojik testler ve kan kültürleri tanıda önem arz etmektedir (62, 64).

2.8. Fokal Tutulum veya Komplikasyonlar

Aktif *Brucella* enfeksiyonu olan hastalarda, belirli bir anatomik bölge veya organ tutulumuna ilişkin bulgular gelişmişse, bu durum "fokal bruselloz", "lokalize hastalık" veya "komplikasyon" olarak tanımlanmaktadır. *Brucella* enfeksiyonunda hemen her sistemde fokal tutulum olabilmekte, ancak bunların yalnızca bir kısmı ciddi klinik seyir göstermektedir. En sık görülen fokal tutulum şekli osteoartiküler sistem tutulumudur (65).

2.8.1. Osteoartiküler Sistem Tutulumu

Brucella enfeksiyonlarında kemik ve eklem tutulumları, en sık tanımlanan komplikasyonlardan biridir. Yaş ve enfeksiyona neden olan *Brucella* türüne bağlı olarak bu komplikasyonun sıklığı %10 ile %85 arasında değişmektedir. Bu tür komplikasyonlar sıklıkla *B. melitensis* bakteriyemisi sonrası gelişmekte olup, daha ağır klinik tablolar oluşturabilmektedir. Osteoartiküler tutulumun en yaygın görülen formları sakroileit, spondilit ve artrit olmakla birlikte, daha nadir olarak osteomiyelit, postenfeksiyöz spondiloartrit, tenosinovit ve bursit de gözlenmektedir. Kalça, diz ve ayak bileği gibi büyük eklemlerdeki tutulum, küçük eklemlere kıyasla daha yaygındır (65, 66).

Spondilit genellikle yaşlı erkeklerde ve lomber bölgede izlenirken, sakroileit her iki cinsiyette de görülebilmekle birlikte daha sık gençlerde ortaya çıkmaktadır. Artralji ise bazen tek başvuru bulgusu olarak gözlenen en yaygın şikayetlerden biridir. Bu durum en çok diz, ayak bileği ve omuz eklemlerini etkilemekte olup, genellikle radyolojik bulgu olmadan ve sekel bırakmadan iyileşmektedir (67).

Artrit vakaları çoğunlukla gençlerde ve çocuklarda akut hastalıkla birlikte gelişmektedir. Bu vakalarda en sık etkilenen eklemler kalça ve diz olmakla birlikte, daha nadiren ayak bileği, omuz ve sternoklaviküler eklem de etkilenmektedir. Periferik artrit olguları çoğunlukla monoartikülerdir; nadiren oligoartrit ve çok nadiren poliartrit şeklinde görülebilir. Septik artrit ve reaktif artrit, dolaşan immün komplekslerin varlığına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (65, 68).

Sakroileit, özellikle genç hastalarda akut *Brucella* enfeksiyonu sırasında sık gözlenen bir durumdur ve her iki cinsiyette de görülebilir. Genellikle asimetrik bir tutulum sergilemekte olup, tek taraflı veya iki taraflı olarak görülebilir. Bu hastalar sıklıkla genel bruselloz belirtileri ile birlikte ayağa yayılan ve yürümeyi zorlaştıran, istirahatde de devam eden bel-kalça ağrısı şikayeti ile başvururlar. Sakroileitte destrüksiyon nadir olup, tedaviye iyi yanıt verir ve sıklıkla kalıcı hasar bırakmadan iyileşir (69, 70).

Spondilit, özellikle yaşlı bireylerde daha sık izlenmektedir. Bu tutulum en sık lomber vertebralarda, özellikle L4-L5 seviyelerinde görülmekte olup, torakal ve servikal vertebra tutulumu daha nadirdir. Spondilitli hastalarda ateş, kırgınlık, sırt ağrısı ve yürüme güçlüğü gibi semptomlar görülmektedir. Bazı vakalarda semptomlar gözlenmeksizin spondilit gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Tutulumun ciddiyeti hafif formdan ciddi destrüktif lezyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Hastaların %10-20'sinde paravertebral apse ve medulla basısı eşlik edebilir. *Brucella* spondiliti tedaviye geç yanıt verir ve komplikasyon gelişmiş ise sekel bırakarak iyileşir (69, 70).

Brucella osteomyeliti ise oldukça nadir bir komplikasyon olup, sıklıkla paravertebral apse, subdural apse ve psoas apsesi gibi ciddi komplikasyonlarla birlikte görülmektedir. Bu durumlarda uzun süreli tedavi ve bazı vakalarda cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Vertebral osteomyelit tanısında radyonüklid sintigrafi yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (65).

Osteoartiküler tutulumlarda radyografik bulgular, hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Akut hastalık döneminde direkt radyografi çoğunlukla tanıya yetersiz kalmakta olup, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri erken tanı için daha yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, tanı ve ayırıcı tanıda olduğu kadar tedavi sürecinin izlenmesinde de en hassas radyolojik yöntem olarak kabul edilir (70).

2.8.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Bruselloz hastalarının yaklaşık %70'inde karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, anoreksi, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem semptomları izlenmektedir. Enfeksiyonun uzun süreli seyrettiği vakalarda kolit, enterokolit, spontan bakteriyel peritonit, kolesistit, splenik apseler ve splenik enfarktler gibi daha yaygın gastrointestinal

patolojiler gözlenebilmektedir. Nadir görülen komplikasyonlar arasında akut ve kronik pankreatit, ileus ve ileit yer almaktadır (71, 72).

2.8.3. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

Brusellozda karaciğer tutulumu oldukça yaygındır ve genellikle transaminaz seviyelerinde hafif bir artış ile kendini gösterir. Ancak daha ciddi durumlarda granümatöz hepatit veya karaciğer apseleri de gelişebilmektedir. Transaminaz yükselmesi özellikle akut evrede daha sık izlenmektedir. Karaciğer tutulumu olan hastaların çoğunda histopatolojik analizler reaktif hepatit ile uyumlu sonuçlar vermektedir. *B.melitensis*'te kazeifiye olmayan granülomlar ve mikrogranülomlar görülmüştür. Kronik hepatosplenik bruselloz vakalarında süpüratif komplikasyonların tedavisinde cerrahi ve medikal yaklaşımların birlikte kullanılması önerilmektedir. Tedavi edilmediğinde *Brucella* hepatiti, karaciğer dekompanseasyonu ve siroza yol açabilmektedir. Brusellozun akut ve kronik formları ile ilişkili kolesistit vakaları da bildirilmiştir (65,73-76).

2.8.4. Sinir Sistemi Tutulumu

Brusellozun nörolojik tutulumu, tüm vakaların yaklaşık %10'unda gözlenen ciddi bir komplikasyondur. Nörobruselloz, tüm merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının %0,5'ini oluşturmaktadır ve genellikle subakut veya kronik meningoensefalit şeklinde ortaya çıkar. Nörobrusellozun diğer belirtileri arasında ensefalit, menenjit, meningomiyelit, beyin apsesi, epidural apse, subdural ampiyem, paraspinal apseler, kraniyal sinir tutulumu (özellikle 6. ve 8. kraniyal sinirler), serebral vaskülit, serebral enfarktlar ve serebellar ataksi yer almaktadır. Periferik sinir komplikasyonları ise miyelit, radikülopati ve periferik nöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu semptomlar hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir. Baş ağrısı, ateş, terleme, kilo kaybı ve sırt ağrısı nörobrusellozda sık rastlanan şikayetlerdir, ancak meningeal irritasyon bulguları genellikle eşlik etmez. Ayrıca, brusellozun akut ve kronik dönemlerinde depresyon, amnezi, psikoz, ajitasyon, kişilik değişiklikleri ve öfori gibi psikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) protein artışı, normal veya düşük glukoz seviyeleri ve lenfositik pleositoz izlenir. BOS'ta *Brucella*'nın izolasyonu nadir olmakla birlikte, spesifik antikorların gösterilmesi veya moleküler yöntemlerle tespiti tanı koymada yararlı olmaktadır. Görüntüleme yöntemleri genellikle normaldir, ancak leptomeningeal inflamasyon nadiren gözlenebilir. Nörobruselloz tedavisi üçlü

antimikrobiyal ajanlarla yapılmakta ve tedavi süresi BOS bulguları düzelene kadar devam edilmesi önerilmektedir. Uygun tedavi ile mortalite %1'in altında olmakla birlikte, vakaların %20'sinde kalıcı sekeller gelişebilir; en yaygın sekeller arasında yürüme güçlüğü ve işitme kaybı bulunmaktadır (77-80).

2.8.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Brusellozda kardiyak tutulum nadir olarak görülmektedir. Kardiyak komplikasyonlar arasında endokardit, miyokardit, perikardit, aort kökü apsesi, mikotik anevrizmalar, pulmoner emboli ve derin ven trombozu yer almaktadır. Endokardit en sık görülen kardiyak tutulum olup, görülme sıklığı %0,4-2 arasında değişmektedir ve brusellozun en sık ölüm nedenidir. Hem doğal hem de protez kalp kapakları tutulabilir ve en yaygın tutulum yeri aort kapağıdır. Endokardite bağlı ölüm, genellikle gecikmiş tanı sonucu gelişen kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyondan kaynaklanmaktadır (81, 82).

Kardiyak tutulum, çoğu hastada 2-10 hafta süren bir subakut dönemin ardından ortaya çıkmaktadır. Genel bruselloz bulgularına ek olarak aortik veya mitral yetmezlik üfürümü, kalp yetmezliği ve bradiaritmi fizik muayenede saptanabilir. Tanı, ekokardiyografide enfektif endokardit bulgularının görülmesi, kan veya doku kültürlerinde etkenin izolasyonu ve serolojik ya da moleküler testlerin pozitifliği ile konulmaktadır. Kombine medikal ve cerrahi tedavi, medikal tedaviye dirençli olgular ve relapsların önlenmesi amacıyla önerilmektedir (83-85).

2.8.6. Solunum Sistemi Tutulumu

Brusellozda akciğer tutulumu en nadir görülen komplikasyonlardan biridir. Enfekte aerosollerin inhalasyonu veya hematolojik yayılım ile pulmoner bruselloz gelişebilmektedir. Bruselloz vakalarının %15-25'inde solunum sistemi semptomları mevcut olup, pnömoni insidansı %1-5 arasında değişmektedir. Pulmoner bruselloz, sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak veya izole olarak ortaya çıkabilir. En yaygın semptom genellikle nonproduktif öksürüktür. Akciğer grafisinde, vakaların %1-16'sında bronkopnömoni, interstisyel pnömoni, plevral efüzyon, apse, pulmoner nodüller, hiler ve paratrakeal lenfadenopati, granülomlar, ampiyem ve pnömotoraks gibi bulgular izlenebilir. Pulmoner bruselloz, özellikle uzun süreli ateş ve kuru öksürük ile karakterize olup, bruselloz endemik bölgelerde yaşayan veya risk gruplarında bulunan bireylerde düşünülmelidir. Standart bruselloz tedavisi genellikle pulmoner tutulumlu hastalar için

yeterli olmakla birlikte, ampiyem veya plevral kalınlaşma gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda ek girişimsel tedaviler gerekebilir (65, 86, 87).

2.8.7. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Brusellozun genitoüriner komplikasyonları %2-10 oranında izlenmekte olup, erkeklerde daha sık görülmektedir. Kadınlarda piyelonefrit, erkeklerde ise epididimoorşit en yaygın genitoüriner tutulum şeklidir. Epididimoorşit genellikle hematogen yayılım yoluyla gelişmekte olup, hastalığın akut fazında daha sık izlenmektedir. Genellikle tek taraflı (unilateral) olan bu tutulum, nadiren iki taraflı (bilateral) görülebilmektedir. Epididimoorşitin en sık belirtileri arasında ateş, skrotal ağrı ve şişlik bulunmaktadır. Fizik muayenede skrotal şişlik, hassasiyet, kızarıklık ve yaygın lenfadenopati gibi bulgular tespit edilebilmektedir (88, 89).

Brucella enfeksiyonu, testislerde fokal nekroz alanları ve granülomatöz tipte inflamasyon oluşturarak malignite veya tüberkülozu taklit edebilmektedir. Hastalığın tanısı, hastanın hayvanlarla temas öyküsü, pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketimi, tipik ondulan ateş varlığı, standart tüp aglutinasyon testinde $\geq 1/160$ titre saptanması ve kan kültüründe *Brucella* üremesi ile konulmaktadır. Epididimoorşit tanısında ultrasonografi önemli bir rol oynamaktadır. Tedavi için standart bruselloz tedavisi yeterli görülmektedir. Testiküler apse gelişen vakalarda cerrahi drenaj veya nadiren orşiektomi gerekebilir. Çoğu vaka tedavi ile sekelsiz iyileşmekle birlikte, bazı hastalarda oligospermi ve azospermi kalıcı olabilir. Uzun süreli enfeksiyonlar, aspermi, infertilite, testiküler kayıp ve nekrotizan orşit gibi geri dönüşü zor komplikasyonlara yol açabilmektedir. Renal tutulum ise nadiren görülmekle birlikte, proteinüri, hematüri, fokal ve diffüz glomerülonefrit, akut tübüler nekroz, tübülointerstisyel nefrit, eksudatif glomerülonefrit, sistit, prostatit, piyelonefrit, renal apse ve IgA nefropatisi gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. *Brucella* türlerinin hayvan plasentasında koryoamniyotik membrana yerleşerek düşüklere yol açabildiği bilinmektedir. İnsan plasentasında eritritol bulunmaması nedeniyle bu tür bir risk daha düşük olmakla birlikte, insan plasentası, koryoamniyotik dokular ve fetüsten *Brucella* izole edilmiştir. Maternal bruselloz vakalarında preterm doğum, koryoamniyonit ve spontan abortus bildirilmiştir. Kadınlarda nadiren salpenjit, servisit veya pelvik apse gelişebilmektedir. Ayrıca brusellozun nadir de olsa cinsel yolla bulaşabileceği rapor edilmiştir (88, 90, 91).

2.8.8. Hematopoetik Sistem Tutulumu

Subakut bruselloz vakalarında %20-30 oranında hematolojik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar, minimal hematolojik değişikliklerden dissemine intravasküler koagülasyona kadar geniş bir spektrumda değişebilmektedir. Brusellozda en sık rastlanan hematolojik değişiklikler arasında anemi, lökopeni, rölatif lenfositoz ve orta derecede trombositopeni bulunmaktadır. Pansitopeni daha nadir gözlenmekle birlikte, uygun tedavi ile düzelme eğilimi göstermektedir. En sık ve en ciddi hematolojik anormallikler *B. melitensis* enfeksiyonlarında izlenmektedir (65, 92, 93).

Bruselloza bağlı gelişen anemi, demir metabolizmasında enfeksiyon nedeniyle oluşan değişiklikler, hipersplenizm, kemik iliği baskılanması ve hemoliz gibi etkenlerle ilişkilendirilmektedir. Lökopeni ve rölatif lenfositozun etyopatogenezinde hemofagositoz, hipersplenizm ve granümatöz lezyonlar rol oynamaktadır. Bruselloz vakalarında görülen trombositopeni genellikle izole bir trombositopeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Trombositopeninin patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, hipersplenizm, hemofagositoz, trombosit klirensindeki artış, vasküler yüzeylere trombosit adezyonu ve kemik iliği baskılanması gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Peteşi, ekimoz ve kanama gibi bulgular genellikle trombositopeninin derinliği ile ilişkilidir. Bazı vakalarda trombositopeni ciddi boyutlara ulaşabilir ve steroid tedavisi veya splenektomi gerekebilir (92, 94, 95).

2.8.9. Deri Tutulumu

Bruselloz vakalarının yaklaşık %2 ila %6'sında, spesifik olmayan kutanöz ve mukozal bulgular izlenmektedir. Bu bulgular, hastalığın klinik seyrine göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle nonspesifik karakterdedir. Deri bulguları arasında eritem, papül, ürtiker, peteşi, impetigo, ekzematöz döküntü, eritema nodosum, deri altı apseleri ve kutanöz vaskülit gibi lezyonlar bulunmaktadır. Bu cilt bulguları, özellikle hastalığın yüksek ateşle seyrettiği dönemlerde gözlenebileceği gibi, enfekte hayvanların vücut sıvılarıyla doğrudan temas eden eller ve ön kollarda kontak dermatit olarak da ortaya çıkabilmektedir. Deri belirtileri, direkt temas, hipersensitivite reaksiyonları, immün kompleksler, hematolojik yayılım ve derin trombositopeni sonucunda gelişebilir. Bu bulgular genellikle hafif seyirli ve geçici nitelikte olup, aynı hastada birden fazla deri lezyonunun aynı anda görülmesi olasıdır. Subakut ve kronik bruselloz vakalarında deri

döküntüsü bazen tek bulgu olarak gözlenebilir; bu durum, lezyonların nonspesifik olması nedeniyle tanıda gecikmelere neden olabilmektedir (96-98).

2.8.10. Göz ve Kulak Tutulumu

Brusellozun geç komplikasyonlarından biri de göz enfeksiyonlarıdır ve en sık göz komplikasyonu üveittir. Bruselloz ile ilişkili diğer göz komplikasyonları arasında papillit, papilla ödemi, optik nörit, konjunktivit, keratit, multifokal koroidit, episklerit, kronik iridosiklit, endoftalmit, retina dekolmanı ve dakriyoadenit bulunmaktadır. Brusellozun gözde üveal hasara neden olması, doğrudan invazyon, septik emboli ve nonenfeksiyöz immün komplekslerin oluşumuna bağlıdır. Optik nörit, görme kaybı, ateş, temporal baş ağrısı ve retrobulber ağrı gibi semptomlarla ilişkilidir. Endoftalmit vakalarında hem aköz hem de vitröz sıvıların kültürlerinde *Brucella* pozitif olarak saptanabilmektedir. Optik nörite bağlı kalıcı görme kaybı nadiren izlenmektedir. Bruselloz vakalarında işitme kaybı da görülebilmektedir. Bu durumun, bakterinin endotoksininin yol açtığı refleks spazm veya serebral enflamasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Kalıcı işitme kaybı nadir olmakla birlikte, tedavi sonrasında genellikle düzelmektedir. Ayrıca tinnitus ve vertigo da brusellozun klinik seyrinde görülebilen diğer otolojik semptomlar arasında yer almaktadır (99-101).

2.8.11. Nadir Tutulumlar

Brusellozun tüm sistemleri etkileyebilen bir enfeksiyon olması nedeniyle, hastalık farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle, brusellozun endemik olduğu bölgelerde ateşle seyreden vakalarda bu enfeksiyonun göz önünde bulundurulması önemlidir. Bruselloz seyrinde tiroidit, tiroit apsesi, adrenal yetmezlik, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, hipofiz apsesi ve buna bağlı hipopitüitarizm, akut sol fasyal sinir paralizi, hidrosel ve meme apsesi gibi atipik tutulumlar rapor edilmiştir. Ayrıca, süpüratif parotitisin de izlendiği vakalar bildirilmiştir (102-105).

2.9. Relaps veya Reenfeksiyon

Brucella enfeksiyonu tedavi sonrasında klinik belirti ve bulguların yeniden ortaya çıkması, ayrıca kültür pozitifliği olsun veya olmasın yeni patolojik radyolojik bulguların izlenmesi "relaps" olarak tanımlanmaktadır. Relaps durumlarında genellikle IgG antikor titrelerinde bir yükselme gözlenmektedir. Bakterinin intraselüler yerleşim gösterme

eğilimi, granülom ve süpüratif odaklarda canlılığını sürdürmesi relapsın başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir. Relaps oranları, kullanılan antibiyotik tedavi rejimine bağlı olarak %5 ila %15 arasında değişmektedir. Genellikle tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ay içinde relaps gelişmekte ve ilk enfeksiyon atağına kıyasla daha hafif seyretmektedir (60, 61).

Nüks durumlarının çoğu, antibiyotiğe dirençli suşlardan kaynaklanmamaktadır. Relapsın başlıca nedeni tedavi uyumsuzluğu olup, bunun yanı sıra uygunsuz antibiyotik kullanımı, mikroorganizmanın virülans faktörleri ve odaklanmış enfeksiyonların varlığı da relapsa neden olabilmektedir. Relapsa yol açan diğer faktörler arasında viral enfeksiyonlar, travma, stres, aşırı yorgunluk ve alkol tüketimi gibi durumlar sayılabilir. Bu nedenlerle, relaps vakalarında ilk tedavide kullanılan ilaçların tekrar kullanılması genellikle güvenli kabul edilmektedir. Çoğu relaps olgusu, tekrar başlanan antibiyotik tedavisine yanıt vermektedir. Hastalarda hücresel ve humoral immün yanıt gelişmesine rağmen antikorların koruyuculuğu sınırlıdır; bu nedenle reenfeksiyon riski devam etmektedir. Ancak reenfeksiyon ile relapsın ayırt edilmesi çoğunlukla zordur (106-108).

2.10. Tanı Yöntemleri

Bruselloz tanısı, anamnez, klinik bulgular, fizik muayene, kültür, serolojik ve nonspesifik laboratuvar testleri ile radyolojik değerlendirmelerin bir arada incelenmesi ile konulmaktadır. Hastalığın semptomlarının spesifik olmaması nedeniyle, ayrıntılı öykü alınması önemlidir. Kesin tanı, patojenin izole edilmesi ile doğrulanmaktadır ve vücut sıvılarından patojen izolasyon oranları %40-70 arasında değişmektedir. Serolojik testler de tanıda sıklıkla başvurulanan yöntemlerdir (106).

2.10.1. Direkt Tanı Yöntemleri

Gram Boyama

Brucella bakterileri klasik boyama yöntemleri ile kolayca boyanabilmekle birlikte, hücre içi yerleşimleri ve çok küçük yapıları nedeniyle klinik örneklerde saptanması güçtür. Bu nedenle, bakterinin gösterilmesi amacıyla doğrudan mikroskopik inceleme önerilmemektedir (109).

Kültür

Brusellozun kesin tanısında altın standart yöntem, patojenin klinik örneklerden izole edilmesidir. *Brucella* izolasyonu için en uygun örnekler kan ve kemik iliği olup, özellikle antibiyotik kullanan veya kronik bruselloz düşünülen hastalarda kemik iliği kültürünün daha yüksek duyarlılık sağladığı belirtilmiştir. Kan kültürlerinde üreme sağlanamayan ve serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda, sinovyal sıvı, beyin omurilik sıvısı, apse materyali, plevral ve asit mayi gibi diğer örneklerde kültür yapılması önerilmektedir (109, 110).

Brucella türlerinin izolasyonu amacıyla sıvı, katı ve seçici besiyerleri kullanılmaktadır. Kan, sinovyal sıvı ve beyin omurilik sıvısı gibi örneklerde sıvı besiyerleri tercih edilirken; diğer örneklerin kültüründe katı besiyerleri tercih edilmektedir. Sabouraud Dextroz Agar (SDA), Farrell veya Brodi gibi seçici besiyerleri ise kontamine olabilecek örneklerden *Brucella* izolasyonu için tercih edilmektedir. Bu besiyerleri florayı baskılayarak *Brucella* üremesine olanak sağlamaktadır (111, 112).

Kan kültürü, kolay alınması, tekrarlanabilirliği yüksek olması ve otomatize sistemlerin bulunması nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. Manuel kan kültür sistemleri, sadece sıvı besiyeri içeren monofazik ve sıvı-katı besiyeri içeren bifazik yöntemler olarak ikiye ayrılır. Bifazik sistemde en yaygın kullanılan yöntem, Ruiz-Castenada (RC) tekniğidir. Bu yöntemde kan veya kemik iliği gibi örnekler %5-10 CO₂'li ortamda ve normal atmosfer koşullarında inkübe edilerek belirli aralıklarla katı besiyerlerine pasaj yapılır. Kan kültürünün duyarlılığı hastalığın evresine göre değişmekte olup, akut vakalarda %80-90 arasında, kronik vakalarda ise %30-70 arasında değişmektedir. Otomatize kan kültür sistemlerinde ise konvansiyonel kültür yöntemine göre daha yüksek pozitiflik oranları saptanmıştır (112, 113).

Kemik iliği kültürü, fakültatif intraselüler bir patojen olan *Brucella* bakterileri için kan kültüründen daha yüksek duyarlılık sağlamaktadır. Antibiyotik kullanımı öyküsü olan veya subakut/kronik bruselloz düşünülen hastalarda, kemik iliği kültürleri daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Ayrıca karaciğer, dalak, lenf nodu ve apse örnekleri doğrudan agar plaklara ekilerek, %5-10 CO₂'li ortamda inkübe edilebilmektedir (109, 113).

Moleküler Testler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Moleküler yöntemler, hızlı sonuç vermesi ve yüksek güvenlik gerektirmemesi nedeniyle avantaj sağlamaktadır. Bruselloz tanısında PZR, kan kültürlerinden daha duyarlı ve serolojik testlerden daha spesifik olarak kabul edilmektedir. Tüm materyallerde uygulanabilen bu yöntem, tanı amaçlı olduğu gibi tiplendirme ve epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılmaktadır. Ancak kronik enfeksiyon veya antibiyotik kullanımı sonrası alınan örneklerde yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. PZR, aktif veya geçirilmiş enfeksiyon ayırımı yapmadığı için tedavi sonrası pozitiflik, her zaman tedavi endikasyonu anlamına gelmemektedir (109, 114, 115).

Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)

RT-PZR yöntemi, nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı floresan sinyal ölçümü yaparak kantitatif sonuç alınabilmesini sağlar. Amplifikasyon ve ürün saptama işlemlerinin aynı sistemde yapılması, hızlı sonuç alınmasını ve kontaminasyon riskinin azalmasını sağlamaktadır. RT-PZR yöntemi, konvansiyonel PZR'a kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (111, 116, 117).

2.10.2. İndirekt Tanı Yöntemleri

Brusellozun tanısında indirekt yöntemler, özellikle hızlı sonuç alınabilmesi ve düşük maliyetli olması nedeniyle tercih edilmektedir. Serolojik testler, kültür sonuçlarının gecikebileceği durumlarda tedaviye erken başlanabilmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu testler, hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerinde kullanılarak klinik değerlendirmeye katkıda bulunmaktadır (4, 118).

Serolojik testler, bruselloz tanısında yaygın olarak kullanılan, direkt tanı yöntemlerine kıyasla daha hızlı sonuç veren yöntemlerdir. Bu testlerde, *Brucella* bakterilerinin S-LPS yapısına karşı oluşan antikorların tespiti yapılmaktadır. Hastalığın iyileşmesinden sonra dahi antikor titreleri uzun süre yüksek kalabildiğinden, serolojik testler hastalığın aktif fazını göstermekten ziyade geçirilmiş enfeksiyon hakkında bilgi verebilir. Özellikle yüksek titrelere ulaşıldığında kronik bruselloz vakalarında bu antikorların kalıcılığı daha belirgindir (109, 118).

Rose Bengal Testi (RBT)

RBT, *Brucella abortus* 99S suşunun antijenik özellik gösteren S-LPS yapısına karşı geliştirilen antikorları lam aglütinasyon yöntemiyle tespit eden bir testtir. Rose Bengal boyası ile boyanan antijen, asidik pH (3.65) koşullarında IgM antikorlarının aktivitesini engelleyerek IgG ve IgA antikorlarını daha belirgin hale getirir. Test, birkaç dakika içinde sonuçlanmakta olup, hızlı, maliyeti düşük ve duyarlılığı yüksek bir tarama testi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, diğer Gram negatif bakterilerle çapraz reaksiyona neden olabileceğinden, pozitif sonuçların doğrulayıcı testlerle desteklenmesi önerilmektedir (119-121).

Spot Test (ST)

ST, tam kan kullanılarak yapılan bir lam aglütinasyon testidir ve özellikle kitle taramalarında pratik bir ön tanı aracı olarak kullanılır. Pozitif sonuç elde edilmesi halinde, sonuçların tüp aglütinasyon gibi daha ileri testlerle doğrulanması gerekmektedir (122, 123).

Brucellergen Deri Testi

Brucellergen Deri Testi, *Brucella* bakterilerinin nükleoprotein kompleksinin deri altına enjekte edilmesiyle yapılan bir aşırı duyarlılık testidir. Enjeksiyon bölgesinde 24 saat içinde kızarıklık, ödem ve endurasyon gibi belirtilerin gözlemlenmesi, hastanın *Brucella* antijenlerine karşı duyarlılık geliştirdiğinin göstergesidir. Tarama testi olarak kullanılabilse de diğer serolojik testlerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (109, 124).

Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA)

STA, serolojik testler arasında referans olarak kabul edilen bir yöntemdir. Testte, *B. abortus* S99 veya S1119 suşlarından elde edilen antijenler kullanılarak hastanın serumundaki IgM, IgG ve IgA antikorlarının varlığı değerlendirilir. IgM tipi antikorların baskın olduğu bu test, brusellozun akut fazında oldukça duyarlı sonuçlar verir. 1/160 ve üzeri titreler anlamlı kabul edilir (125). Ayrıca, iki haftalık aralıklarla alınan serum örneklerinde dört kat veya daha fazla titre artışı, bruselloz tanısı için kesin kanıt olarak kabul edilmektedir. Blokan antikorların varlığı, özellikle kronik vakalarda yalancı negatif

sonuçlara neden olabilir. Bu durumda, Coombs Testi gibi ek testlerin yapılması önerilmektedir (5, 126).

Rivanol ve 2-Merkaptoetanol Aglütinasyon Testleri

Bu testler, STA'nın yeterli duyarlılık sağlayamadığı kronik vakalarda kullanılmaktadır. Rivanol veya 2-merkaptoetanol ile IgM antikorlarının aktivitesi ortadan kaldırılarak IgG ve IgA antikorları tespit edilir. Bu testler, özellikle uzun süre devam eden IgM antikor pozitifliğinin tanı koymada zorluk yarattığı durumlarda tercih edilmektedir. IgM antikorlarının etkisini minimize ederek, brusellozun akut evre tanısı, hastalığın seyri ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır (110, 127).

Coombs Testi (CT)

CT, kronik enfeksiyonlarda blokan antikorları tespit etmek için kullanılan bir serolojik testtir. Blokan antikorlar, *Brucella* enfeksiyonunun kronik evresinde bağışıklık sisteminin yanıtı sonucu gelişen, ancak serolojik testlerde yalancı negatif sonuçlara neden olabilen antikorlardır. Bruselloz tanısı konulamayan, ancak klinik şüphenin devam ettiği olgularda, özellikle düşük veya negatif STA test sonuçları varlığında, CT önemli bir tanı aracı olarak kabul edilmektedir.

Bruselloz olgularında serolojik testlerin yalancı negatif sonuç verebildiği bilinmektedir. Bunun temel sebebi, hastalığın ilerleyen dönemlerinde oluşan IgG ve IgA blokan antikorlarının, testlerde kullanılan *Brucella* antijenleriyle aglütinasyon reaksiyonunu inhibe etmesidir. Bu durumda, STA titreleri düşük bulunabilir veya tamamen negatif olabilir. Bu gibi vakalarda CT kullanılarak, blokan antikorların varlığı ve düzeyi değerlendirilebilir.

CT'nin özellikle kronik enfeksiyonlarda yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığı gösterilmiştir. ELISA ile birlikte kullanıldığında, STA'ya kıyasla daha güvenilir sonuçlar verebilir. Ancak testin standardizasyonu konusunda bazı laboratuvarlar arasında farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır (5, 128).

Kompleman Fiksasyon Testi

Kompleman Fiksasyon Testi, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ile bruselloz tanısında doğrulayıcı bir test olarak kullanılmaktadır. Ancak testin teknik zorlukları ve

maliyetinin yüksek olması, kullanım alanını kısıtlamaktadır. Diğer serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulmaktadır (110, 129).

Floresan Polarizasyon Deneyi (FPD)

FPD, florokromla işaretli antijenin antikor ile kompleks oluşturduğu durumlarda rotasyonel farklılıklara dayanan bir yöntemdir. Hızlı ve taşınabilir ekipmanla gerçekleştirilebilen bu test, saha koşullarında pratik bir uygulama sunar. Özellikle büyükbaş ve küçükbaş hayvanlarda brucelloz taramasında yaygın olarak kullanılır (109, 130).

ELISA

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile IgM, IgG ve IgA antikorları 4-6 saat gibi kısa bir sürede tespit edilebilmektedir. Kronik brucelloz vakalarında, STA'ya göre daha duyarlı bir test olarak kabul edilir. Ancak akut enfeksiyonlarda STA'ya göre üstünlüğü bulunmadığından ve maliyeti yüksek olduğundan tercih edilmemektedir. ELISA, blokan antikor varlığından etkilenmemesi nedeniyle kronik enfeksiyonların tanısında güvenilir bir yöntemdir (5, 131).

***Brucella* Dipstick Testi**

Brucella Dipstick Testi, IgM antikorlarını tespit eden hızlı ve pratik bir testtir. Kolay uygulanabilirliği sayesinde, özellikle kırsal bölgelerde ve sınırlı laboratuvar imkanlarında kullanıma uygundur. Akut brucelloz vakalarında tanı için hızlı bir çözüm sunar, ancak uzun süreli hastalık öyküsü olan olgularda özgüllüğü azalmaktadır (128, 131).

***Brucella* Capture Testi**

Brucella Capture Testi, her üç antikor sınıfı (IgM, IgG, IgA) ve blokan antikorları tespit eden bir Coombslu aglütinasyon testidir. Bu test, STA ve CT yöntemlerine kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar. Tanı için 1/320 ve üzeri titreler anlamlı kabul edilmektedir (110, 129).

Diğer Laboratuvar Testleri

Rutin hematolojik incelemelerde, anemi, lökopeni, lenfo-monositoz, trombositopeni ve pansitopeni gibi değişiklikler bruselloz hastalarında yaygındır. Bazı vakalarda hemolitik anemi ve yaygın intravasküler koagülasyon da gözlemlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri genellikle artış göstermektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde de yükseklik izlenebilirken, idrar incelemelerinde çoğunlukla normal sonuçlar elde edilmekte; ateşli dönemde idrarda albüminüri ve ürobilinojen artışı saptanabilmektedir (109, 128).

2.11. Bruselloz Tedavi Yöntemleri

Bruselloz tedavisi, bakterinin hücre içi ortamlarda yaşayabilmesi nedeniyle zorluklar taşır. Bu nedenle tedavi için seçilecek antimikrobiyal ajanların makrofaj gibi hücrelere penetre olabilmesi ve hücre içi asidik ortamda etkili olması gereklidir. Monoterapinin yüksek relaps oranı nedeniyle kombine tedaviler tercih edilmekte ve tedavi süresinin yeterli uzunlukta olması önem arz etmektedir. Bu sebeplerle DSÖ ve çeşitli rehberler, farklı tedavi rejimleri önermiştir. Özellikle nüks, kronik bruselloz veya komplikasyonlar gelişmiş olgularda tedavi süresi ve rejimi konusunda çeşitli tartışmalar bulunmaktadır (132-135).

2.11.1. Doksisiklin-Streptomisin, Doksisiklin-Rifampisin Kombinasyonu

- Doksisiklin-Streptomisin Kombinasyonu: Bu kombinasyon, DSÖ tarafından önerilen standart tedavi rejimlerinden biridir. Doksisiklinin 45 gün, streptomisinin ise genellikle ilk 14-21 gün uygulanması şeklinde planlanır. Streptomisin bir aminoglikozid antibiyotiktir ve bakteriye hızlı bir şekilde etki ederek bakterisidal etki sağlar. Bu kombinasyon, özellikle komplikasyonlu veya ağır seyirli bruselloz vakalarında daha etkili bulunmuştur. Aminoglikozidlerin ototoksisite ve nefrotoksisite riskleri nedeniyle hastaların tedavi sürecinde düzenli takip edilmesi önem taşır (25, 61, 135).

- Doksisiklin-Rifampisin Kombinasyonu: Doksisiklin (günde iki kez 100 mg) ve rifampisin (600-900 mg/gün) kombinasyonu, özellikle oral uygulamanın mümkün olduğu, hastane dışında tedavi uygulanabilen durumlar için uygun bir seçenektir. Ancak rifampisin doksisiklinin serum düzeylerini düşürdüğü bilinmektedir, bu nedenle tedavi etkinliği, doksisiklin-streptomisin kombinasyonuna göre daha düşüktür ve relaps oranları

daha yüksektir. Buna rağmen, kolay ulaşılabilirlik ve düşük maliyet nedeniyle birçok ülkede bu kombinasyon yaygın olarak kullanılmaktadır (134).

2.11.2. Doksisiklin-Gentamisin Kombinasyonu

Doksisiklin ve gentamisin kombinasyonu, gentamisinin kısa süreli (genellikle 7-10 gün) kullanımıyla uygulanır. Randomize çalışmalarda, doksisiklin (45 gün) ve gentamisin (ilk 7 gün) kombinasyonunun, standart tedavi olan doksisiklin ve streptomisin rejimine eşdeğer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Gentamisin, aminoglikozid grubunda yer aldığı için, bu tedavide de nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etki riskleri açısından hastaların dikkatle izlenmesi gereklidir. Üçlü kombinasyonlar (rifampisin + doksisiklin + gentamisin) ise, özellikle komplikasyon riski yüksek olgularda daha düşük relaps oranları sağladığından önerilmektedir (25, 61, 133).

2.11. 3. Kinolon İçeren Kombinasyonlar

Kinolon grubu antibiyotiklerden ofloksasin ve siprofloksasin gibi ajanlar, *Brucella* türlerine karşı in vitro olarak yüksek etki göstermiştir. Bu ajanların fagositik hücrelerde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi, bruselloz tedavisinde etkinliğini artırmaktadır. Kinolon içeren tedavi rejimleri, özellikle ilk tercih edilen tedavi rejimlerinin toksik etkilere neden olduğu veya relaps görülen olgularda alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca, komplikasyonlu bruselloz vakalarında mevcut tedavi rejimine üçüncü bir ajan olarak kinolon eklenmesi düşünülebilir. Kinolonlar, yan etkileri daha az olsa da yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle kısa süreli tedavilerde tercih edilmektedir. Ofloksasin ve doksisiklin kombinasyonu bu grupta en yaygın kullanılan tedavidir (25, 132, 134).

2.11.4. Trimetoprim/Sulfametoksazol-Rifampisin Kombinasyonu

Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ), düşük etkinliği ve yüksek relaps oranı nedeniyle genellikle ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Ancak çocuklarda ve gebelerde, tetrasiklin veya aminoglikozidlerin kullanılmadığı durumlarda alternatif bir tedavi seçeneği sunar. TMP/SMZ kombinasyonu ayrıca bazı üçlü tedavi rejimlerinde yer almakta ve diğer antibiyotiklere direnç gelişmiş durumlarda tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, *B. melitensis* suşlarında TMP/SMZ'ye karşı yaklaşık %62 oranında direnç bildirildiği için, TMP/SMZ içeren tedavi rejimlerinde bu direnç faktörünün izlenmesi önerilmektedir (133, 134).

2.11.5. Seftriakson

Seftriakson, *Brucella* türlerine karşı in vitro etkinliği tartışmalı olmasına rağmen, bazı vakalarda BOS'a iyi geçiş yapabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Özellikle nörobruselloz gibi merkezi sinir sistemi tutulumu olan vakalarda üçlü kombinasyonlarda kullanımı öne çıkmaktadır. Seftriaksonun uzun yarı ömrü ve intravenöz yolla uygulanabilmesi, günlük tek doz ile etkili plazma konsantrasyonları sağlamasına olanak tanır. Nörobruselloz ve komplikasyonlu bruselloz vakalarında etkinliği tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte, diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (25, 61, 132).

2.11.6. Diğer Antimikrobiyal Ajanlar

- Oksitetrasiklin: Doksisiklinin eşdeğer alternatifi olarak kabul edilse de günlük doz sayısının fazla olması ve hasta uyumunu zorlaştırması nedeniyle geri planda kalmıştır.

- Minosiklin: Minosiklinin tek başına veya rifampisinle birlikte kullanımının nüks oranlarını azaltabileceği bildirilmiştir. Ancak, toksik etkilerinin fazla olması ve diğer kombinasyonlara göre hasta uyumunun düşük olması nedeniyle yaygın bir seçenek değildir.

- Tigesiklin: Parenteral yolla uygulanan bu ilaç, özellikle ağır seyirli bruselloz vakalarında düşünülmektedir. Yüksek maliyeti nedeniyle rutin kullanımı sınırlıdır ve etkinliğini değerlendiren daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. Intravenöz tedavi gerektiren komplikasyonlu vakalarda kullanım potansiyeli mevcuttur (133, 135).

2.11.7. Temas Sonrası Profilaksi

Bruselloz, kontamine hayvan ürünleri veya doğrudan temas yoluyla bulaşabilen bir zoonotik enfeksiyon olduğundan, temas sonrası profilaksi bazı durumlarda önerilmektedir. Özellikle laboratuvar çalışanları veya veteriner hekimler gibi yüksek risk gruplarında profilaktik tedavi uygulanabilir. Temas sonrası profilaksi rejimi, maruziyet sonrasında mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

- Laboratuvar Kazalarında: Aerosol üreten işlemler sırasında kontaminasyon riski mevcutsa, doksisiklin (2x100 mg/gün) ve rifampisin (600 mg/gün) kombinasyonu 3 hafta süreyle önerilir. Gebe olanlar için TMP/SMZ uygun bir alternatiftir.

- Aşı ile Maruziyet Durumunda: Hayvanlar için geliştirilen canlı *Brucella* aşıları, özellikle veterinerlerde mesleki kaza sonucu enfeksiyona yol açabilir. Aşının göz ile teması veya deri altına geçmesi durumunda 3 hafta boyunca doksisisiklin önerilmektedir. Aşı materyalinde bulunan *B. abortus* RB51 suşunun rifampisine dirençli olduğu bilinmektedir; bu nedenle bu suş ile temas halinde TMP/SMZ ile birlikte doksisisiklin kombinasyonu önerilmektedir.

- Temaslı Takibi: Temas sonrası profilaksi uygulanan kişilere, mümkünse haftalık semptom izleme ve günlük ateş takibi yapılması önerilir. Profilaksi altındaki bireylerin, hastalık semptomları açısından dikkatle izlenmesi, hastalığın ortaya çıkması durumunda erken müdahale olanağı sağlar (61, 132, 134).

Bu tedavi ve profilaksi yöntemleri, brusellozun kontrol altına alınması ve relaps oranlarının azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

2.12. Korunma Yöntemleri

Bruselloz Aşılama Stratejileri

Bruselloz kontrolünün temelini, hastalığın hayvan popülasyonunda eradikasyonu oluşturur. İnsan brusellozunu önlemeye yönelik onaylanmış bir aşı bulunmamakla birlikte, hayvanlara yönelik aşılama programları hastalığın yayılımını önlemede kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle küçükbaş ve büyükbaş hayvanlara yönelik farklı aşılama stratejileri geliştirilmiştir (136).

Küçükbaş hayvanlarda hastalığın yaygın bir etkeni olan *B. melitensis* için canlı zayıflatılmış Rev-1 aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu aşı, özellikle keçilerin brusellozu daha uzun süre taşıma eğilimi göstermesi nedeniyle önemlidir. Büyükbaş hayvanlar için ise *Brucella abortus* kaynaklı enfeksiyonları önlemek amacıyla S19 ve RB51 aşıları uygulanmaktadır. S19 aşısı genç dişi buzağılarda kullanılırken, RB51 aşısı yetişkin hayvanlarda tercih edilmekte ve enfekte hayvanların ayrımını kolaylaştırmaktadır. Domuzlarda *B. suis* enfeksiyonlarını önlemeye yönelik yaygın bir aşı programı bulunmamakta, bunun yerine hijyen ve yönetim uygulamaları tercih edilmektedir (136, 137).

Aşılama stratejileri, coğrafi bölgeye ve hayvan türüne göre değişiklik göstermektedir. Genç dişi hayvanların aşılanması, üreme dönemlerinde hastalığın

bulaşmasını önlemek için tercih edilen bir yöntemdir. Toplu aşılama, hastalığın yaygın olduğu bölgelerde tüm hayvanlara uygulanarak sürü bağışıklığını sağlamayı amaçlar. Bunun yanı sıra, hastalık bulunan sürülerde yayılımı sınırlamak için hedefe yönelik sürü bazlı aşılama stratejileri uygulanmaktadır (136, 137).

Brusellozun kontrolünde aşılama dışında, enfekte hayvanların izole edilmesi, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek tüketilmesi ve biyogüvenlik önlemlerinin uygulanması gibi yöntemler de etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Çiğ süt ve süt ürünlerinin riskleri konusunda halkın bilinçlendirilmesi ve hayvanların düzenli aşılanması, hastalığın insanlara bulaşmasını önlemede önemli bir yer tutmaktadır (138).

Türkiye’de Bruselloz Aşılama Stratejileri

Türkiye’de bruselloz kontrolü amacıyla koyun ve keçilerde *B. melitensis* Rev-1 aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır. Sığır yetiştiriciliğinde ise *B. abortus* RB51 ve S19 aşıları tercih edilmektedir. Türkiye’de özellikle küçükbaş hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde aşılama, hayvandan insana bulaşmayı önlemek ve hastalığın yayılmasını durdurmak için kritik bir strateji olarak uygulanmaktadır. Zorunlu aşılama programları, bu bağlamda hastalığın kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynamaktadır (139, 140).

Sonuç olarak, brusellozun yayılmasını kontrol etmek için çeşitli aşılama stratejileri bulunmaktadır. Hayvanların aşılanması hem hayvan sağlığı hem de insan sağlığı açısından kritik bir önlem olup, özellikle hastalığın yaygın olduğu bölgelerde uygulanmaktadır. Aşı programlarının etkinliği, hastalığın kontrol altına alınmasında ve yayılmasının engellenmesinde büyük rol oynamaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, 2014-2023 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bruselloz tanısı olarak takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu inceleme, bruselloz hastalarında demografik veriler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve tedavi süreçlerini kapsamlı şekilde analiz etmeyi hedeflemiştir. Çalışma, Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 03.10.2024 tarih ve 06 numaralı karar ile alınan onay doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Veri Kaynağı

Çalışma retrospektif bir tasarıma sahip olup, yalnızca hastane kayıt sisteminde bulunan mevcut verilerin analizine dayanmaktadır. Hasta verilerine hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Bruselloz tanısı konmuş ve çalışma kriterlerine uygun olarak seçilen hastaların dosyaları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Tüm veriler, önceden belirlenen bir veri formuna işlenmiştir. Bu çalışma yalnızca rutin klinik değerlendirme sırasında kaydedilen verileri içermekte olup, invaziv bir müdahale veya ek tetkik yapılmamıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu ve Dahil Edilme Kriterleri

Çalışma popülasyonunu, 01.01.2014 - 31.12.2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bruselloz tanısı ile izlenmiş, 18 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır. Çalışma popülasyonuna dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yaş Sınırı: 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir.
2. Tanı Kriterleri: Standart Tüp Aglütinasyon Testi (SAT) titresi $\geq 1/160$ olan ve kan kültürü pozitif olan hastalar dahil edilmiştir
3. Takip ve Tedavi: Çalışma süresince Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde veya servisinde düzenli olarak takip edilmiş ve tedavi edilmiş hastalar dahil edilmiştir.

Dışlanma Kriterleri:

- Düzenli takibe devam etmeyen veya eksik verisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen veriler, hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Veriler sistematik bir şekilde değerlendirilerek analiz edilmiştir. İncelenen parametreler şu şekilde detaylandırılmıştır:

Demografik Bilgiler: Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği ve yaşadıkları yerin (kırsal veya kentsel) özellikleri kaydedilmiştir. Bu bilgiler, hastalığın yayılım dinamiklerini ve risk gruplarını anlamaya yönelik temel verileri oluşturmuştur.

Klinik Bulgular: Semptom başlangıç tarihi, semptom süresi ve hastaların başvuru anındaki belirtileri detaylı şekilde incelenmiştir. Semptom süresi, belirli aralıklarda sınıflandırılmıştır:

Akut Bruselloz: Semptom süresi 0-8 hafta (≤ 56 gün),

Subakut Bruselloz: Semptom süresi 8-52 hafta (56-364 gün),

Kronik Bruselloz: Semptom süresi ≥ 52 hafta (≥ 365 gün). Ayrıca, ailede bruselloz öyküsü olup olmadığına dair bilgiler de kayıt altına alınmıştır.

Fizik Muayene Bulguları: Hastaların fizik muayeneleri sırasında tespit edilen önemli bulgular, özellikle lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali gibi organ tutulumlarına işaret eden durumlar detaylı şekilde kaydedilmiştir. Fizik muayene bulguları, hastalığın klinik seyrini anlamada kritik öneme sahiptir.

Laboratuvar Değerleri: Çalışmada elde edilen laboratuvar parametreleri, hastalığın tanısı, seyri ve sistemik etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki referans değerler çerçevesinde analiz edilmiştir:

Lökosit Sayısı: Referans aralığı 4000-100000/uL'dir. [Lököpeni ($<4000/uL$), lökositoz ($>100000/uL$).]

Trombosit Sayısı: Referans aralığı 150000-450000/uL'dir.

Hemoglobin (g/dL): Referans değerleri kadınlarda 12.0–16.0 g/dL, erkeklerde 13.5 17.0 g/dL'dir.

C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L): Referans değeri <5 mg/L'dir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) (mm/saat): Referans aralığı <20 mm/saattir.

Transaminazlar (AST ve ALT) (U/L): Referans aralığı 5–42 U/L’dir.

Total Bilirubin (mg/dL): Referans aralığı 0.1–1.2 mg/dL’dir. Yüksek total bilirubin düzeyleri (>1.2 mg/dL) (veya yüksek direk bilirubin (>0,5 mg/dL)).

Tedavi Bilgileri: Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotik rejimleri detaylandırılmıştır. Tedavi süreleri, ilaç kombinasyonları (örneğin, doksisisiklin ve rifampisin) ve tedavi sürecinde yapılan değişiklikler kaydedilmiştir. Ek olarak, tedaviye verilen klinik yanıtlar ve herhangi bir relaps (nüks) durumu da analiz edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

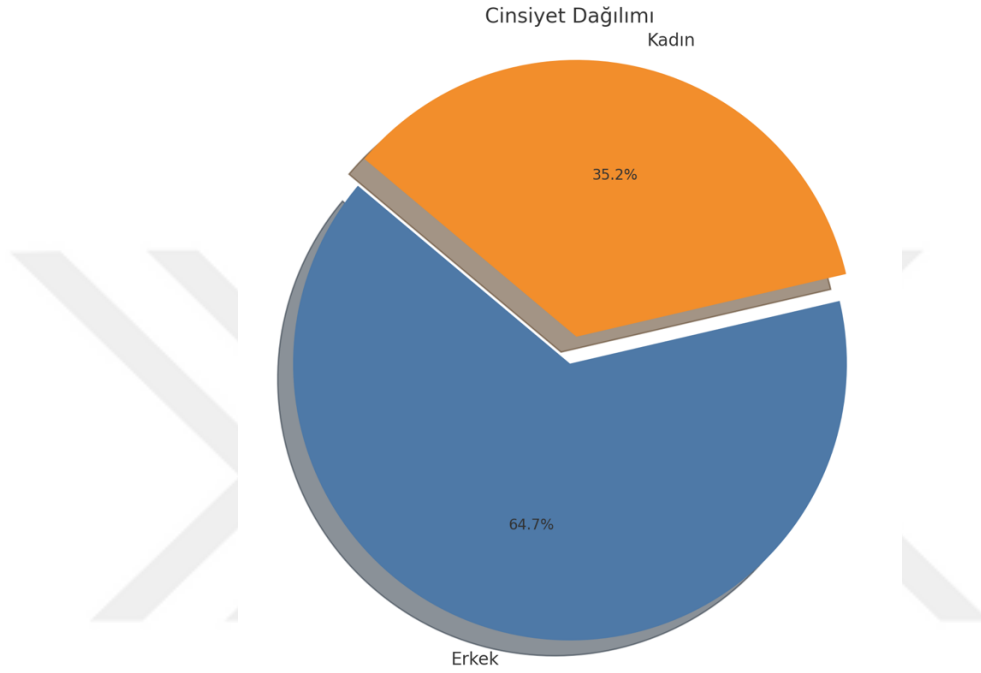
Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (minimum–maksimum) değerler olarak sunulmuştur. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde; normal dağılım gösteren sürekli veriler için Student-t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin analizi için Ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Onay ve Hasta Mahremiyeti

Bu çalışma, retrospektif bir nitelikte olduğundan ve herhangi bir müdahale gerektirmediğinden, etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür (Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 03.10.2024, Karar no:06). Çalışmaya dahil edilen tüm veriler gizlilik ilkelerine uygun şekilde kodlanmış ve hastalara ait kişisel bilgiler korunmuştur. Her hasta için yalnızca anonim bir vaka numarası kullanılarak veriler işlenmiş, bu sayede hasta mahremiyeti sağlanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmada 2014-2023 yılları arasında, toplam 122 bruselloz tanısı alan hasta incelenmiştir. Vakaların 79 (%64,75) erkek, 43 (%35,25) kadın olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.1).

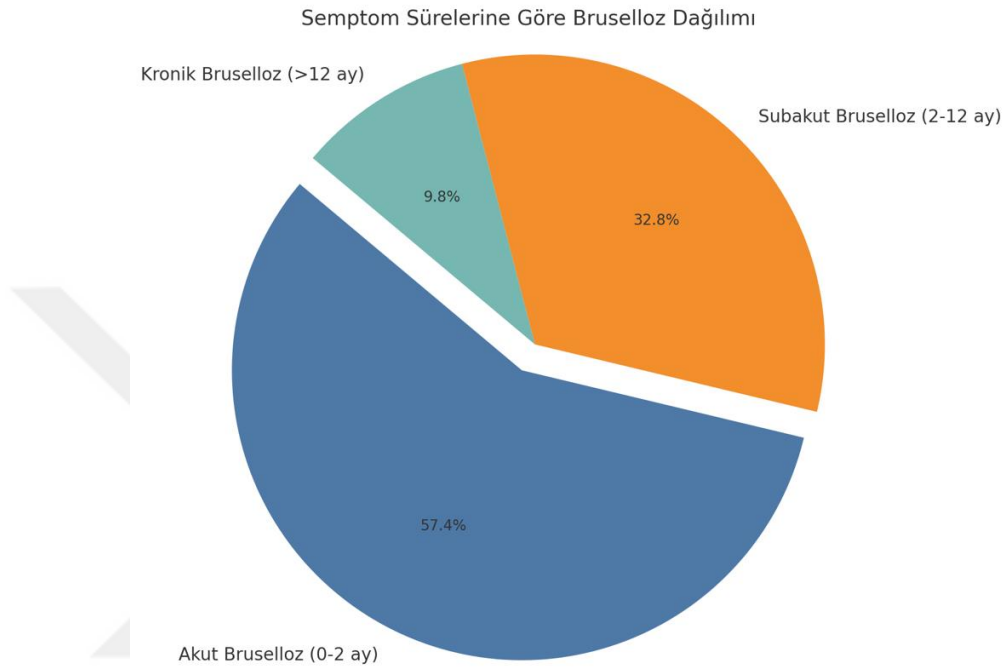


Şekil 4.1. Bruselloz olgularının cinsiyet dağılımları

Yaş ortalaması 48,8 yıl (minimum: 19 - maksimum: 77) olarak saptanmıştır. Çalışmada değerlendirilen vakaların %61,48'i (n=75) kırsal kesimde, %38,52'si (n=47) ise kentte ikamet etmektedir. Olguların %84,43'ü (n=103) ilk tanı ile başvurmuş, %15,57'si (n=19) ise relaps nedeni ile değerlendirilmiştir. İncelenen hastalar arasında %35,25'inde (n=43) kronik hastalık tespit edilirken, %64,75'inde (n=79) kronik hastalık öyküsü bulunmamaktadır.

Vakaların değerlendirilmesi sonucunda, 20 hastanın (%16,39) aile bireylerinde bruselloz tanısı hikayesi mevcutken, geri kalan 102 hastada (%83,61) böyle bir hikayenin bulunmadığı tespit edilmiştir. Semptom sürelerine göre yapılan sınıflandırmada, 70 hasta (%57,38) akut bruselloz tanısı almış olup, bu grupta semptom süresi 0-2 ay arasında değişmiştir. Subakut bruselloz tanısı alan 40 hastada (%32,79) semptom süresinin 2-12

ay arasında olduğu belirlenirken, 12 hastada (%9,84) ise semptom süresi >12 ay olarak kaydedilmiş ve bu hastalara kronik brucelloz tanısı konulmuştur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Bruselloz olgularının semptom sürelerine göre dağılımları

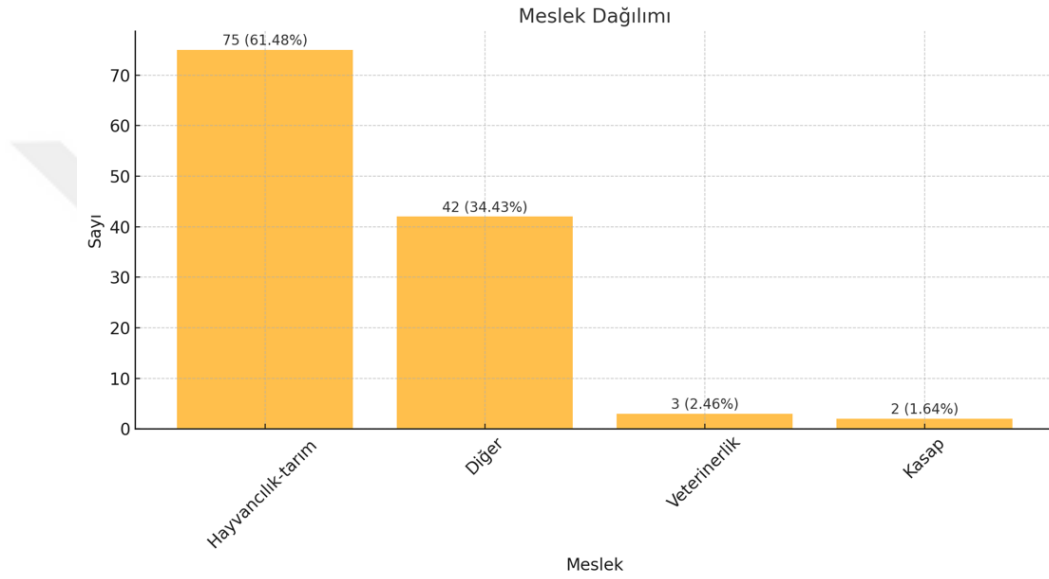
Bruselloz hastalarında yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı ve ailede bruselloz öyküsü açısından yapılan analizlerde, yaş ve kronik hastalık varlığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ($p<0,01$ ve $p=0,04$), cinsiyet ve ailede bruselloz öyküsü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,72$ ve $p=0,57$). Bu özelliklerin gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizi Tablo 4.1’te gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Bruselloz Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımı

Parametre	Toplam (n=122)	Akut Bruselloz (n=70)	Subakut Bruselloz (n=40)	Kronik Bruselloz (n=12)	p-değeri
Yaş, ortalama (Min-maks), yıl	48,8 (19,0-77,0)	45,67 (19,0-68,0)	53,6 (20,0-77,0)	51,08 (20,0-72,0)	<0,01 *
Cinsiyet					
Erkek	79 (%64,75)	45 (%64,29)	25 (%62,5)	9 (%75)	0,72**
Kadın	43 (%35,25)	25 (%35,71)	15 (%37,5)	3 (%25)	
Kronik Hastalık					0,04**
Var	43 (%35,25)	20 (%28,57)	15 (%37,5)	8 (%66,67)	
Yok	79 (%64,75)	50 (%71,43)	25 (%62,5)	4 (%33,33)	
Ailede Bruselloz öyküsü					0,57**
Var	20 (%16,39)	12 (%17,14)	5 (%12,5)	3 (%25,0)	
Yok	102 (%83,61)	58 (%82,86)	35 (%87,5)	9 (%75,0)	

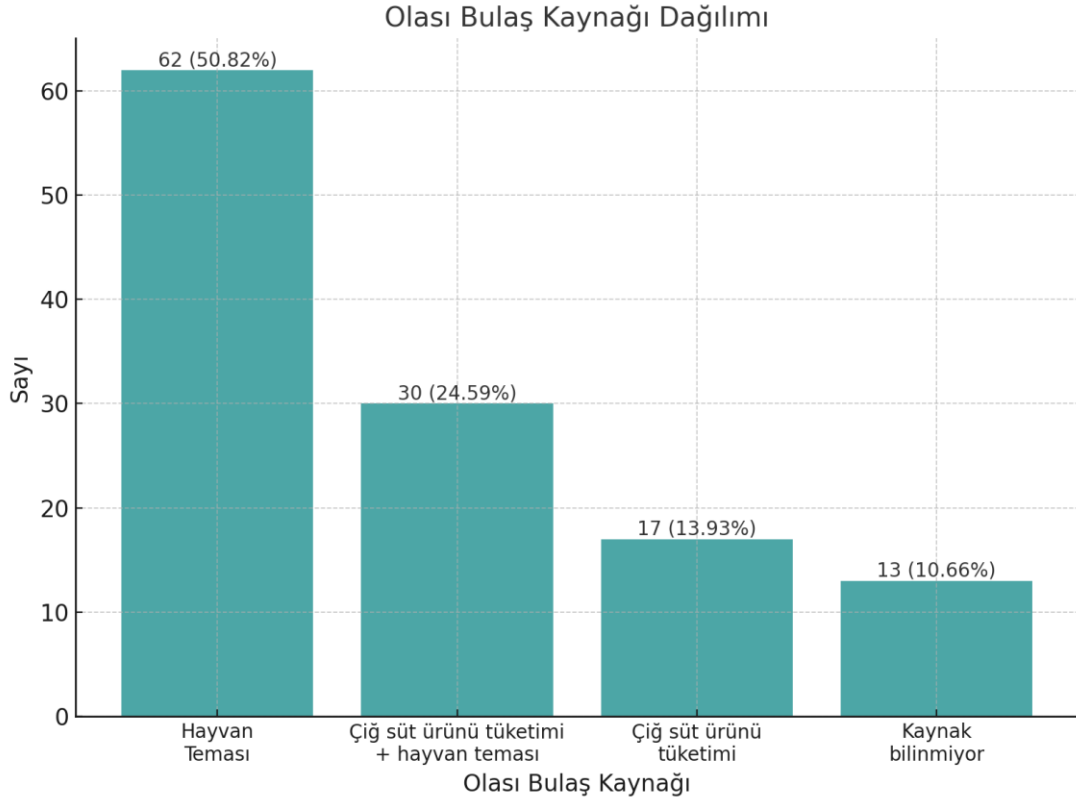
*: Ki-kare testi, **Tek yönlü varyans analizi (Analysis of Variance-ANOVA)

Bruselloz vakalarında meslek dağılımları incelendiğinde, vakaların büyük bir kısmının (%61,48) hayvancılık ve tarım ile uğraşan kişilerden oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu meslek grubunu, %34,43 ile "diğer" kategorisi takip etmektedir. "Diğer" kategorisi altında ev hanımı, öğrenci, serbest çalışan, emekli ve memur gibi meslek grupları yer almaktadır. Veterinerlik mesleği %2,46 ile daha az bir paya sahipken, kasaplık mesleği ise %1,64 ile en az temsil edilen meslek grubu olmuştur (Şekil 4.3).



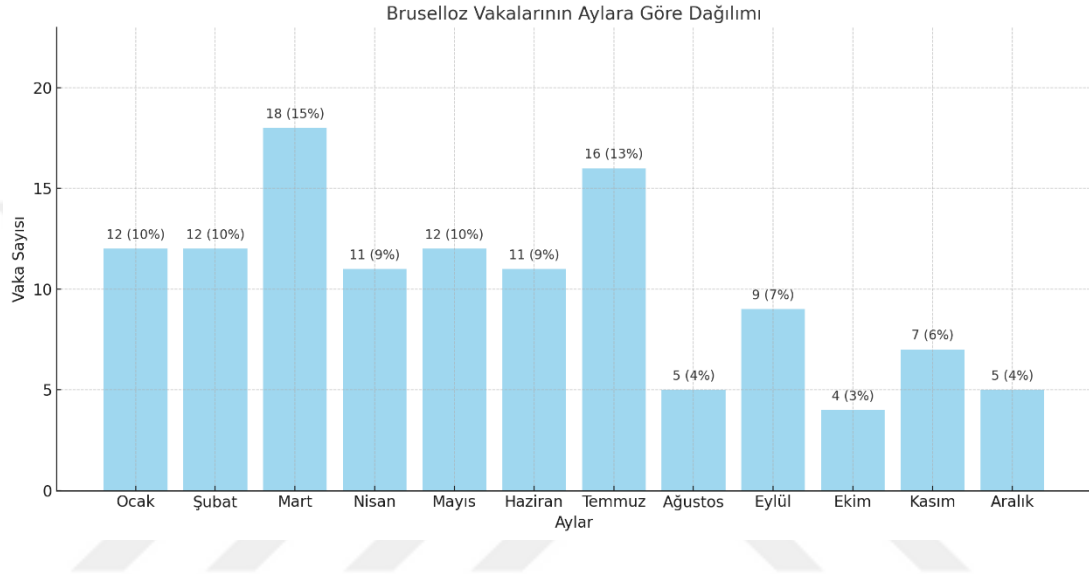
Şekil 4.3 Bruselloz olgularının meslek dağılımı

Bruselloz vakalarında olası bulaş kaynakları incelendiğinde, vakaların %50,82'sinin hayvan temasından kaynaklandığı görülmüştür. Bu grubu %24,59 ile "çiğ süt ürünü tüketimi ve hayvan teması" ve %13,93 ile "sadece çiğ süt ürünü tüketimi" takip etmektedir. Vakaların %10,66'sında ise bulaş kaynağı bilinmemektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Bruselloz olgularının olası bulaş kaynakları dağılımı

Semptomların başlama tarihleri incelendiğinde, toplam 122 vaka arasında semptomların en sık görüldüğü aylar Mart, Temmuz ve Ocak ayları olduğu tespit edilmiştir. Mart ayında toplam 18 vaka ile tüm vakaların %15'i, Temmuz ayında 16 vaka ile %13'ü, ocak ayında ise 12 vaka ile %10'u kaydedilmiştir. En seyrek görülen aylar ise Ekim, Ağustos ve Aralık aylarıdır. Ekim ayında toplam 4 vaka ile vakaların %3'ü, Ağustos ve Aralık aylarında ise 5'er vaka ile %4'ü kaydedilmiştir (Şekil 4.5)



Şekil 4.5 Bruselloz olgularının semptom başlama tarihlerinin dağılımı

Çalışmada, bruselloz olgularına ilişkin başvuru sırasındaki yakınmalar, fizik muayene bulguları ve organ tutulumları detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların başvuru sırasında en sık bildirilen yakınmalar sırasıyla artralji (%51,64), halsizlik-yorgunluk (%50,00), ve ateş (%49,18) olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık, seyrek bildirilen yakınmalar ise döküntü (%1,64) ve ishal (%0,82) olmuştur. Fizik muayenede en sık karşılaşılan bulgular ateş (%31,97), lomber hassasiyet (%28,69), ve splenomegali (%18,85) olarak saptanmıştır. En az rastlanan fizik muayene bulguları ise cilt döküntüsü (%2,46) olmuştur. Tutulum açısından değerlendirildiğinde, hastaların büyük bir kısmında herhangi bir tutulum olmadığı görülmüş (%38,52). Periferik artrit (%18,03) ve hepatomegali (%16,39) en sık tutulumlar arasında yer almıştır. En az rastlanan tutulumlar ise psoas absesi (%1,64) ve nörobruselloz (%2,46) olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Bruselloz Olgularının Semptom ve Fizik Muayene Özellikleri

Başvuru Sırasındaki Yakınma	n (Sayı)	% (Oran)
Artralji	63	51,64
Halsizlik-yorgunluk	61	50,0
Ateş	60	49,18
Terleme	49	40,16
Bel ağrısı	48	39,34
Kilo kaybı	41	33,61
Üşüme-titreme	17	13,93
Bulantı-kusma	17	13,93
İştahsızlık	16	13,11
Miyalji	12	9,84
Baş ağrısı	11	9,02
Skrotal ağrı	9	7,38
Dizüri	9	7,38
Karın ağrısı	8	6,56
Döküntü	2	1,64
İshal	1	0,82
Fizik Muayene Bulguları	n (Sayı)	% (Oran)
Ateş	39	31,97
Lomber hassasiyet	35	28,69
Splenomegali	23	18,85
Hepatomegali	19	15,57
Periferik artrit	8	6,56
LAP	7	5,74
Skrotal şişlik	7	5,74
Cilt döküntüsü	3	2,46
Yok	29	23,77
Olguların Tutulumları	n (Sayı)	% (Oran)
Yok	47	38,52
Periferik artrit	22	18,02
Hepatomegali	20	16,39
Splenomegali	19	15,57
Spondilodiskit	19	15,57
Epidural abse	11	9,02
Epididimoorşit	7	5,74
LAP	6	4,92
Sakroileit	6	4,92
Spondilit	3	2,46
Nörobruselloz	3	2,46
Psoas absesi	2	1,64
Diğer	7	5,74

Başvuru anındaki laboratuvar parametrelerine göre değerlendirilen bruselloz hastalarında en sık görülen bulgular CRP yüksekliği (%85,25) ve ESR yüksekliği (%73,77) olmuştur. Bu parametreleri sırasıyla anemi (%46,72) ve lenfo-monositoz (%45,90) takip etmiştir. Buna karşın, en az görülen bulgular arasında pansitopeni (%4,10) ve bilirubin yüksekliği (%4,92) yer almıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Bruselloz Hastalarının Tanı anındaki Laboratuvar Parametrelerine Göre Dağılımı

Laboratuvar Parametreleri	n (Sayı)	% (Oran)
CRP Yüksekliği	104	85,25
ESR Yüksekliği	90	73,77
Anemi	57	46,72
Lenfo-monositoz	56	45,90
Transaminaz Yüksekliği	32	26,23
Trombositopeni	18	14,75
Lökopeni	15	12,03
Lökositoz	14	11,48
Bilirubin Yüksekliği	6	4,92
Pansitopeni	5	4,01
Normal	3	2,46

Bruselloz hastalarında laboratuvar parametreleri açısından yapılan değerlendirmede, Hb düzeyi kronik bruselloz grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Trombosit sayısı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiş, subakut bruselloz grubunda en yüksek, kronik bruselloz grubunda ise en düşük değerler gözlenmiştir ($p=0,01$). ALT, AST, CRP ve ESR düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmış olup ($p=0,05$), kronik bruselloz grubunda bu değerlerin nispeten daha düşük olduğu belirlenmiştir. WBC, direkt bilirubin ve total bilirubin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizi Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Bruselloz Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

Parametre	Toplam (n=122)	Akut Bruselloz (n=70)	Subakut Bruselloz (n=40)	Kronik Bruselloz (n=12)	P*
Hb (g/dL)	12,72 ± 2,0	12,66 ± 2,6	12,74 ± 1,78	14,0 ± 1,41	0,04
WBC (/uL)	7834,18 ± 5621,02	6548,71 ± 5310,15	7337,75 ± 5213,29	6637,5 ± 5100,02	0,06
Plt (/uL)	240540,98 ± 105005,95	229771,43 ± 105816,79	264000,0 ± 113032,33	225166,67 ± 52505,99	0,01
ALT (U/L)	41,39 ± 35,02	47,1 ± 36,03	36,25 ± 35,89	25,17 ± 19,6	0,05
AST (U/L)	4,67 ± 34,87	44,76 ± 33,28	41,05 ± 29,5	25,75 ± 23,58	0,05
D. Bilirubin (mg/dL)	0,26 ± 0,22	0,25 ± 0,18	0,31 ± 0,13	0,26 ± 0,11	0,46
T. Bilirubin (mg/dL)	0,56 ± 0,45	0,53 ± 0,45	0,6 ± 0,39	0,57 ± 0,28	0,51
CRP (mg/L)	46,0 ± 37,97	49,78 ± 39,41	37,6 ± 30,38	39,2 ± 35,88	0,05
ESR (mm/saat)	40 ± 25	40 ± 25	44 ± 25	29 ± 21	0,05

*: tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Plt (Platelet): Trombosit sayısı, ALT : Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate): Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Bruselloz hastalarında kan kültürü pozitifliği açısından yapılan değerlendirmede, kültür çalışılmamış olan hastaların oranı %61,48 olup, bu oran kronik bruselloz grubunda en yüksek (%83,33) olarak tespit edilmiştir. Kan kültürü pozitifliği akut bruselloz grubunda %25,71, subakut bruselloz grubunda %15,00 ve kronik bruselloz grubunda %0 olarak belirlenmiştir. Kan kültürü pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,14$).

Serum tüp aglütinasyon titresi değerlendirildiğinde, en sık gözlenen titre $>1/640$ olup, hastaların %46,72'sinde bu düzeyde saptanmıştır. Kronik bruselloz grubunda $>1/320$ titre oranı %50,00 ile en yüksek bulunmuş, buna karşın $>1/160$ titre düzeyi en düşük oran (%8,33) ile kronik bruselloz grubunda gözlenmiştir. Yüksek titreler ($>1/1280$ ve $>1/2560$) toplamda %3,28 oranında tespit edilmiştir. Serum tüp aglütinasyon titresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,06$). Bu parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizi Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Bruselloz Hastalarında Kan Kültürü Pozitifliği ve Serum Tüp Aglütinasyon Titrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

Kan	Kültürü	Toplam (n=122)	Akut Bruselloz (n=70) (%)	Subakut Bruselloz (%)	Kronik Bruselloz (n=40) (%)	P*
Çalışılmamış		75 (61,48)	37 (52,86%)	28 (70,00%)	10 (83,33%)	
Yok		23 (18,85)	15 (21,43%)	6 (15,00%)	2 (16,67%)	0,14
Var		24 (19,67)	18 (25,71%)	6 (15,00%)	0 (0,00%)	
Serum	Tüp	Toplam (n=122)	Akut Bruselloz (n=70) (%)	Subakut Bruselloz (%)	Kronik Bruselloz (n=40) (%)	
Aglütinasyon	Titresi					
	$>1/640$	57 (46,72)	33 (47,14%)	21 (52,50%)	3 (25,00%)	
	$>1/160$	32 (26,23)	20 (28,57%)	11 (27,50%)	1 (8,33%)	0,06
	$>1/320$	29 (23,77)	15 (21,43%)	8 (20,00%)	6 (50,00%)	
	$>1/1280$	2 (1,64)	1 (1,43%)	0 (0,00%)	1 (8,33%)	
	$>1/2560$	2 (1,64)	1 (1,43%)	0 (0,00%)	1 (8,33%)	

*:Ki-Kare testi

Çalışmada bruselloz tanısı konulan hastalara uygulanan tedaviler, tedavi değişiklikleri ve klinik yanıtlar değerlendirilmiştir.

En sık tercih edilen tedavi rejimi Doksisisiklin/Rifampisin kombinasyonu olmuştur ve bu tedavi 80 hastada (%65,57) uygulanmıştır. Bunu sırasıyla Doksisisiklin/Rifampisin/Gentamisin kombinasyonu 12 hastada (%9,84), Doksisisiklin/Rifampisin/Streptomisin, Doksisisiklin/Rifampisin/TMP-SMZ ve Doksisisiklin/Rifampisin/Seftriakson kombinasyonları ise her biri 6 hastada (%4,92) takip etmiştir.

Hastaların büyük çoğunluğunda (109 hastada, %89,3) tedavi değişikliği yapılmamışken, yalnızca 13 hastada (%10,7) gelişen bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme vb nedenlerle tedavi değişikliği gerekmiştir.

Klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde, 108 hastada (%88,6) relaps gelişmediği, 14 hastada (%11,48) ise relaps geliştiği tespit edilmiştir.

Uygulanan tedavinin ortalama süresi 10,42 hafta olarak hesaplanmış, tedavi sürelerinin 6 ile 56 hafta arasında değiştiği belirlenmiştir. (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Bruselloz Hastalarının Aldıkları Tedaviye göre Dağılımları

	n (Sayı)	% (Oran)
Uygulanan tedavi		
Doksisiklin/Rifampisin	80	65,57
Doksisiklin/Rifampisin/Gentamisin	12	9,84
Doksisiklin/Rifampisin/Streptomisin	6	4,92
Doksisiklin/Rifampisin/TMP-SMZ	6	4,92
Doksisiklin/Rifampisin/Seftriakson	6	4,92
Doksisiklin/Rifampisin/Siprofloksasin	2	1,64
Doksiklin/Siprofloksasin/TMP-SMZ	2	1,64
Doksisiklin/Siprofloksasin	2	1,64
Rifampisin/TMP-SMZ	1	0,82
Doksisiklin/Streptomisin/Seftriakson	1	0,82
Doksisiklin/Streptomisin/TMP-SMZ	1	0,82
Doksisiklin/TMP-SMZ	1	0,82
Doksisiklin/Streptomisin	1	0,82
Doksisiklin/Siprofloksasin/Gentamisin	1	0,82
Tedavi Değişikliği		
Yok	109	89,34
Var	13	10,66
Klinik Yanıt		
Relaps yok	108	88,62
Relaps var	14	11,48
Tedavi Süresi (hafta)		
	Ortalama	Min-maks
	10,42	6,0-56 hafta

TMP-SMZ: Trimetoprim-Sulfametoksazol

Bruselloz hastalarında tedavi süresi açısından yapılan değerlendirmede, genel ortalama 10,42 hafta (6-56) olarak belirlenmiştir. Akut bruselloz grubunda tedavi süresi 10,33 hafta (6-48), subakut bruselloz grubunda 11,20 hafta (6-52), kronik bruselloz grubunda ise 8,33 hafta (6-26) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,32$). Tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı %10,66 olup, bu oran akut bruselloz grubunda %14,29, subakut bruselloz grubunda %7,50 ve kronik bruselloz grubunda %0 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında tedavi değişikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,24$). Klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde, relaps oranı genel olarak %11,48 olup, akut bruselloz grubunda %17,14, subakut bruselloz grubunda %5,00, kronik bruselloz grubunda ise %0 olarak tespit edilmiştir. Relaps oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,07$). Bu parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizi Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Bruselloz Hastalarının Tedavi Süresi, Tedavi Değişikliği ve Klinik Yanıtlarının Gruplara Göre Dağılımı

	Toplam (n=122)	Akut Bruselloz (n=70)	Subakut Bruselloz (n=40)	Kronik Bruselloz (n=12)	p-değeri
Tedavi Süresi, 10,42 (6-56) hafta, ortalama (Min-maks)	10,42 (6-56)	10,33 (6-48)	11,20 (6-52)	8,33 (6-26)	0,32*
Tedavi Değişikliği					
Yapıldı	13 (%10,66)	10 (%14,29)	3 (%7,50)	0 (%0,00)	0,24**
Yapılmadı	109 (%89,34)	60 (%85,71)	37 (%92,50)	12 (%100,00)	
Klinik Yanıt					
Relaps yok	108 (%88,52)	58 (%82,86)	38 (%95,00)	12 (%100,00)	
Relaps var	14 (%11,48)	12 (%17,14)	2 (%5,00)	0 (%0,00)	0,07**

*: Ki-kare testi, **Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Tedavi sonucunda relaps gelişen ve gelişmeyen olgular arasında yapılan karşılaştırmada yaş, cinsiyet, yaşam alanı, WBC, Hb, Plt, ALT, AST, direkt ve total bilirubin, ESR ve CRP değerleri açısından relaps gelişen ve gelişmeyen olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizi Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Tedavi Sonucunda Relaps gelişen ve Gelişmeyen Olgularının Karşılaştırılması

Değişken	Relaps Gelişen Olgular, ortalama (SS) (n=14)	Relaps gelişmeyenler Olgular (SS) (n=108)	p-değeri
Yaş (yıl)	50,71 ± 14,74	48,55 ± 13,64	0,08*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	Kadın: 6, Erkek: 8	Kadın: 37, Erkek: 71	1,00**
Yaşam Alanı (Kent/Kırsal)	Kent: 5, Kırsal: 9	Kent: 66, Kırsal: 42	0,27**
WBC (/uL)	7908,98 ± 5890,08	7257,14 ± 5365,89	0,64*
Hb (g/dL)	12,62 ± 2,18	13,20 ± 1,06	0,06*
Plt (/uL)	235777,78 ± 105287,44	277285,71 ± 98715,15	0,16*
ALT (U/L)	46,73 ± 35,03	46,43 ± 31,09	0,70*
AST (U/L)	49,59 ± 35,53	40,00 ± 30,50	0,53*
D. Bilirubin (mg/dL)	0,28 ± 0,10	0,24 ± 0,08	0,41*
T. Bilirubin (mg/dL)	0,58 ± 0,22	0,51 ± 0,15	0,38*
ESR (mm/saat)	39 ± 25	43 ± 21	0,52*
CRP (mg/L)	44,02 ± 37,60	40,48 ± 30,12	0,28*

*T-testi, ** Ki-kare testi

WBC (White Blood Cell):Beyaz Kan Hücresi, Plt (Platelet): Trombosit sayısı, ALT : Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate): Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Bruselloz hastalarının takip edildikleri birimler açısından yapılan değerlendirmede, hastaların %59,84'ü Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji biriminde takip edilmiştir. Bu oran akut bruselloz grubunda %61,43, subakut bruselloz grubunda %55,00, kronik bruselloz grubunda ise %66,67 olarak tespit edilmiştir.

Gruplar arasında hastaların takip edildikleri birimler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,69$). Bu parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırmalı analizi Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Bruselloz Hastalarının Takip Edildiği Birimlerin Gruplara Göre Dağılımı

Birim	Toplam Vaka (n=122)	Akut Bruselloz (n=70)	Subakut Bruselloz (n=40)	Kronik Bruselloz (n=12)	p-değeri
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	73 (%59,84)	43 (%61,43)	22 (%55,00)	8 (%66,67)	0,69
İç Hastalıkları birimi	31 (%25,41)	15 (%21,43)	13 (%32,50)	3 (%25,00)	
Diğer	18 (%14,75)	12 (%17,14)	5 (%12,50)	1 (%8,33)	

5.TARTIŞMA

Bruselloz, insanlarda çeşitli klinik formlar ve geniş bir semptom yelpazesi ile seyreden, zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık, özellikle hayvancılıkla uğraşan bireylerde ve pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketen popülasyonlarda yaygın olarak görülmektedir. Enfeksiyon, tanı ve tedavi süreçlerinde karşılaşılan zorluklar nedeniyle halk sağlığı açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Literatürde brusellozun klinik formlarının dağılımı, komplikasyon oranları ve tedaviye yanıtları üzerine birçok çalışma yapılmış olup, bu çalışmalarda hastalığın tanı, tedavi ve takibindeki temel parametrelere vurgu yapılmaktadır. Çalışmamızda, bruselloz olgularının demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve tedavi sonuçları detaylı bir şekilde değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen 122 bruselloz vakasının %64,75'inin erkeklerden, %35,25'inin ise kadınlardan oluştuğu görülmüştür. Bu dağılım, erkeklerin hastalığa daha fazla maruz kaldığını göstermektedir. Zheng ve ark. tarafından 2018 yılında sunulan, Çin'de yapılan ve 68 çalışmanın ve 12842 hastanın incelendiği bir meta-analizde, erkek/kadın oranını 2,64:1 olarak belirtmiş (141), İran'da 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise bu oran 1,7:1 bulunmuştur (142). Bunun aksine, Türkiye'den bildirilen bazı serilerde anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmamıştır. Arslan ve ark.'nın 2024 yılında sundukları Türkiye seropozitivite çalışmalarında erkek/kadın oranını %66 ve %34 olarak tespit etmiştir (143). Şanlıurfa bölgesinde yapılan bir çalışmada, Tavşan ve ark.'nın (2019) olguların %66,9'si kadın olduğunu bildirilmiş, fakat bununla birlikte kadınlarda seropozitiflik kadınlarda %1,0 iken, erkeklerde %0,6 ile daha düşük tespit edilmiş, ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (144). Çalışmamızdaki erkek oranının yüksek olmasının, tarım ve hayvancılık sektöründe erkeklerin daha fazla çalışmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Kıran ve ark., çalışmalarında kırsalda yaşayan vakaların %76'sının hayvancılık yaptığı ve erkeklerin bu grup içinde baskın olduğunu rapor etmişlerdir, toplam katılımcıların % 57'nin de erkek olduğunu bildirmişleridir (145). Bu nedenle, cinsiyet oranındaki farklılıkların, coğrafi, kültürel ve sosyo-ekonomik faktörlerden kaynaklanabildiği görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 48,8 yıl olarak bulunmuştur. Buzgan ve ark. tarafından bildirilen $33,7 \pm 16,34$ yaş olarak tespit etmiş ama bu çalışmada çocukluk yaş bruselloz vakaları da ele alınmış ve vakalarının %69,9'u 13-44 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (146). Bizim çalışmadaki yaş ortalaması, Kaya ve ark. tarafından belirtilen $48,8 \pm 15,51$ yaş ortalaması ile uyumludur ki bu çalışmada katılımcıların yaş aralığı 16 yaş ile başlanmıştır (147). Kıran ve ark. tarafından yapılan Türkiye'den 30 çalışmanın ve 51560 hastanın verilerinin incelendiği bir meta-analizde yaş ortalaması $39,07 \pm 8,44$ tespit edilmiştir (145). Çalışmamızda, diğer çalışmalara göre yaş ortalamasının daha yüksek bulunması, hastalarımızın daha geç sağlık kuruluşlarına başvurmasıyla ilişkili olabilir, ayrıca çalışmamızda sadece 18 yaş ve üzeri olguların dahil edilmiş olması bunun bir diğer nedeni olarak kabul edilebilir.

Brusellozun klinik form dağılımında genellikle akut formlar ön plandadır. Çalışmamızda, vakaların %57,38'inin akut bruselloz, %32,79'unun subakut bruselloz ve %9,84'ünün kronik bruselloz olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen bulgularla kısmen uyumludur. Örneğin, Tekin ve ark. 2024 yılında sundukları çalışmalarında akut form oranını %60,3, subakut %6,6 ve kronik form %5 olarak rapor etmişlerdir (148). Doğanay ve ark.'nın 10 yıllık olgu derlemesinde %67 akut form, %25,2 subakut form ve %5 kronik form bildirmişlerdir (149). Diğer taraftan, Buzgan ve ark. akut formu %61,6, subakut formu %21,6 ve kronik formu %13,6 olarak bildirmiştir (146). Çalışmamızda da akut formlar baskın olup %57,38 oranında görülmüştür ve bu literatür ile büyük ölçüde uyumludur. Literatürde, akut formların daha sık görüldüğü yaygın olarak belirtilmektedir. Örneğin, Kurtaran ve ark. çalışmasında akut bruselloz oranı %83,7, subakut %12,8 ve kronik %3,5 olarak rapor edilmiştir (150). Aygen ve ark. çalışmalarında %67,1 hasta akut, %25,2 subakut ve %5 hasta kronik form olarak sınıflandırılmıştır (62). Solay ve ark. %55 akut, %37 subakut ve %8 kronik form oranlarını bildirmiştir (151). Çalışmamızdaki kronik bruselloz oranının (%9,84), literatürde bildirilen çoğu oranlardan yüksek bulunması, tanı ve tedavi sürecindeki gecikmelerle açıklanabilir.

Çalışmamızda vakaların %61,48'inin kırsal kesimde, %38,52'sinin ise kentte ikamet ettiği görülmüştür. Bu sonuç, kırsal bölgelerde brusellozun daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Kırsal bölgedeki hayvan sahipleri ve aileleri çiğ süt tüketimi ve enfekte hayvanla doğrudan temas nedeniyle bruselloz açısından risk altındadır.

Literatürde, brusellozun kırsal alanlarda daha sık görüldüğü birçok çalışmada belirtilmiştir. Örneğin, çocukluk yaş bruselloz yaygınlığını inceleyen Tanir ve ark., olguların %57,8 kırsal ve %42,2'sinin kentsel alanda yaşadıklarını bildirmişlerdir (152). Dokuzoğuz ve ark.'nın 2005 yılında yürüttükleri prospektif tarama çalışmalarında olguların % 76'sının Anadolu'da kırsal alanlarda yaşadıkları tespit edilmiştir (153). Yumuk ve ark.'nın Türkiye verilerine dair bir derlemesinde, kırsal bölgelerde yaşayan vakaların çoğunun hayvancılıkla uğraştığını ve hastalığın bu nedenle kırsalda daha yaygın olduğunu rapor etmişlerdir (9). Bu durum, kırsal alanlarda hayvanlarla daha yoğun temas ve pastörize edilmemiş süt ürünlerinin daha fazla tüketilmesi ile açıklanabilir. Çalışmamızın sonuçları bu literatürle uyumlu bulunmuştur. Köse ve ark.'nın tarafından bruselloz üzerine yürütülen çalışmada Türkiye'nin farklı illerindeki kırsal ve kentsel nüfuslardaki seropozitiflik Güneydoğu illerinde, batıdaki illere göre daha düşük tespit edilmiştir. Bunu Güneydoğu illerindeki hayvanların daha fazla aşılmasına bağlamışlardır (154).

Çalışmamızda, vakaların %16,39'unda aile bireylerinde bruselloz tanısı öyküsü tespit edilmiştir. Bu oran, bulaş riskinin aile içi temas ve yaşam koşullarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatür çalışmalarında da bruselloz vakalarının aile içinde birden fazla bireyi etkileyebileceği ve özellikle hayvancılıkla uğraşan ailelerde bu durumun daha sık olduğu belirtilmiştir (27, 155). Çaksen ve ark., aile içi bruselloz öyküsü oranını % 13,5 olarak bildirmiştir (156), Tanir ve ark., ailede bruselloz öyküsünü %15,6 olguda bildirmiş (152), Solay ve ark. ise, çalışmalarında ailede Bruselloz oranını % 36 olarak bildirmişlerdir (151). Çalışmamızda aile öyküsü oranının nispeten düşük bulunması, popülasyonun genel hijyen ve koruma önlemleri açısından farkındalığının artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Bruselloz, belirli meslek gruplarında daha sık görülen ve mesleki maruziyetle doğrudan ilişkili bir enfeksiyon hastalığıdır. Çobanlar, veterinerler, mezbaha çalışanları, süt endüstrisi çalışanları ve laboratuvar teknisyenleri gibi hayvanlarla veya *Brucella* bakterisiyle temas eden bireyler yüksek risk grubunda yer almaktadır. Özellikle *Brucella* aşılarının hazırlanması ve *Brucella* kültürleriyle çalışılması, laboratuvar çalışanları için ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır (20, 32, 144, 157, 158). Parlak ve ark. bulaşla ilgili en sık risk faktörünün hayvancılıkla uğraşmanın olduğunu bildirmişlerdir (159). Çalışmamızda da mesleki maruziyetin brusellozun gelişiminde önemli bir rol oynadığı

tespit edilmiştir; vakaların büyük bir kısmının (%61,48) hayvancılık ve tarım ile uğraşan kişilerden oluştuğu gözlemlenmiştir. Kırsal kesimde Bruselloz yaygınlığını ve bulaş yollarını inceleyen Alkan ve ark.'nın çalışmasında, katılımcıların %65,5'i çiftçilik ve hayvancılık ile uğraşmaktaydı, %78,2'i sürekli olarak köyde ikamet etmekteydi (160). Diğer mesleki risk faktörlerinden veterinerlik ve kasaplık mesleklerinde çalışan bireylerin oranı, çalışmamızda sırasıyla %2,46 ve %1,64 olarak düşük tespit edilmiştir. Bu oranların düşüklüğü, bu gruplarda mesleki bilinçlenmenin artmış olması, olası aşılama programları ve meslek çalışanlarının bulaşı önleme tedbirlerini alıyor olmalarına bağlanabilir.

Brusellozun en sık gözlenen bulaş yolu, pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi, çiğ süt, tereyağı, yumuşak peynir ve dondurma gibi ürünlerin, hastalığın yayılımında kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Türkiye'nin doğu bölgesinde yapılan çalışmalarda *Brucella* kontaminasyonunun çiğ inek sütünde %18,7-82, çiğ koyun sütünde %6,1 ve peynirde %23 olduğu bildirilmiştir (145, 161, 162). Turgut ve ark., enfekte keçi sütünün ve dondurma gibi çiğ süt ürünlerinin yüksek bulaş riskleri taşıdığını bildirmiştir (163). Parlak ve ark., bulaşın en sık nedenini (%81) pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin alımı olarak göstermiştir (159). Orta Doğu ülkelerinde insan brusellozu için başlıca risk faktörleri enfekte hayvanlarla doğrudan temas ve bu hayvanlardan elde edilen pastörize edilmemiş kirli süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi olarak belirlenmiştir (164, 165). Bu bulgular özellikle brusellozun yaygın olduğu bölgelerde gıda güvenliği önlemlerinin alınmasının kritik önemini göstermektedir. Çalışmamızda ise vakaların %50,82'sinde yalnızca hayvan teması, %13,93'ünde yalnızca çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi, %24,59'unda ise hem hayvan teması hem de çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsü bulunmuştur. Toplamda hastaların %89,34'ünde belirgin bir bulaş kaynağı tespit edilirken, %10,66'sında herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır. Bu sonuçlar, literatürde belirtilen bulgularla büyük ölçüde uyumlu olup, bruselloz açısından en önemli risk faktörünün pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi olduğunu desteklemektedir.

Bruselloz vakalarının semptom başlama tarihleri incelendiğinde, mevsimsel bir dağılımın varlığı dikkat çekmektedir. Mart (%15), Temmuz (%13), Ocak, Şubat, Mayıs (%10), Nisan, Haziran (%9) aylarında semptomların daha sık görülmesi, brusellozun mevsimsel faktörlerle ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. Mart ayında vakaların %15'inin kaydedilmesi, bu dönemin hayvancılık faaliyetlerinin yoğunlaştığı veya

hayvanlarla temasın arttığı bir döneme denk geldiğini işaret edebilir. Benzer şekilde, Temmuz ayında vakaların %13'ü kaydedilmiş olup, yaz aylarında hayvancılık faaliyetlerinin ve süt ürünlerinin tüketiminin artması ile ilişkili olabileceği değerlendirilebilir. Öte yandan, Ekim, Ağustos ve Aralık aylarında vakaların seyrek görülmesi (%3-%4), bu aylarda hastalık bulaşının daha düşük olduğu veya çevresel koşulların brusellozun yayılımını sınırladığı şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgular, brusellozun epidemiyolojisi ve kontrol önlemleri açısından önemli ipuçları sunmaktadır. Özellikle mevsimsel değişimlerin hastalık üzerine etkileri dikkate alınarak, riskli dönemlerde önleyici tedbirlerin artırılması önerilebilir. Ayrıca, bu dönemlerde halk sağlığı farkındalık kampanyalarının yoğunlaştırılması, bruselloz insidansının azaltılmasına katkıda bulunabilir. İlkbahar ve yaz aylarında görülen artış, literatürde bildirilen verilerle uyumludur. Akpınar ve ark. çalışmasında hastaların semptomlarına başlama zamanlarına bakıldığında vakaların %52'sinin ilkbaharda, %32'sinin yaz aylarında başladığı bildirilmiştir (166). Benzer şekilde, Gül ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hastalık insidansının en sık Haziran, Temmuz ve Mayıs ayında arttığı rapor edilmiştir (16). Bu artışın, özellikle tarımsal faaliyetlerin ve hayvanlarla temasın yoğun olduğu bölgelerde daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (23). Bir diğer çalışmada, Moosazadeh ve ark., hastalığın kış aylarında düşük bir insidans gösterdiğini, ancak ilkbaharın sonlarında ve yaz başlarında ani bir artış yaşandığını bildirmiştir (167). Tekin ve ark., farklı olarak, yaz ve sonbahar aylarında en fazla seropozitiflik bildirmişlerdir (148). Bu durum, hayvanların yavrulama dönemleri ve süt ürünlerinin yoğun tüketildiği zaman aralıkları ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada, artışın çevresel faktörlere, özellikle sıcaklık ve nem değişimlerine bağlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, süt ve süt ürünlerinin hijyenik olmayan koşullarda tüketiminin bu artışı tetikleyebileceği vurgulanmıştır. Literatürdeki bulgular, bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarla örtüşmektedir. Bu durum, coğrafi ve kültürel farklılıklara rağmen ortak çevresel ve biyolojik faktörlerin hastalık insidansında belirleyici olabileceğini göstermektedir. Tüm bu bulgular, mevsimsel değişimlerin ve çevresel faktörlerin hastalık insidansındaki rolünü vurgulamaktadır.

Bruselloz, geniş bir klinik spektrum ile ortaya çıkmakta ve farklı semptomlarla seyretmektedir. Halsizlik ve yorgunluk, hastalığın tüm evrelerinde yaygın olarak rapor edilen semptomlardır. Literatürde, Aygen ve ark., halsizlik oranını % 90, ateş oranını

%79,8, artraljiyi %81,9, terlemeyi %84,4, ve bel ağrısı görülme oranlarını % 58,5 olarak bildirmiştir (62). Benzer şekilde, Doğanay ve ark. çalmalarında en sık semptom oranlarını sırası ile halsizlik (%90), terleme (%84,4), artralji (%81,9), ateş (%79,8), bel ağrısı (%58,5) ve kilo kaybı (%44,4) olarak bildirmiştir (149). Buzgan ve ark. ise artralji oranı %73,7 ve ateş oranını % 72,2 olarak bildirmiştir (146). Bizim çalışmamızda en sık semptomlar sırasıyla artralji (%51,64), halsizlik-yorgunluk (%50,00), ve ateş (%49,18) olarak bulunmuştur. Bunlardan sonraki en sık semptomlar ise sırası ile terleme (%40,16), bel ağrısı (% 39,34) ve kilo kaybı (%33,61) olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar literatürle uyumlu olmakla birlikte, ateş oranının düşük bulunması hastaların başvuru öncesi anti-inflamatuvar veya antibiyotik kullanımıyla ilişkili olabilir. Literatürde bildirilen semptom çeşitliliği, brusellozun tanısall süreçlerde farklı hastalıklarla karıştırılmasına neden olabilmektedir.

Brusellozda komplikasyon oranları değişkenlik göstermektedir. Gür ve ark. % 28 olguda hepatomegali ve % 27 olguda splenomegali bildirmişlerdir (168). Tekin ve ark.'nın çalışmasında periferik artrit %31, splenomegali % 10,3 olarak bildirilmiştir (148). Buzgan ve ark., tüm Bruselloz olguları arasında en sık organ tutulumunu hepatomegali (%28,8), ardından splenomegali (%20,6) olarak bildirmiştir. Periferik artrit oranını ise % 14,3 olarak bildirmiştir (146). Aygen ve ark. çalışmasında komplikasyon gelişmeyen olgu oranı %72,3 olarak bildirilmiştir (62). Aygen ve ark.'nın çalışmasında organ tutulumu sırası ile en sık % 21,3 ile hepatomegali, %19 osteoartiküler tutulum, % 14,2 ile splenomegali olarak bildirilmiştir. Nörobruselloz olgu oranı % 6,5 ve genitoüriner tutulum oranı % 1 olarak bildirilmiştir (62). Bizim çalışmamızda olguların %38,52'nde hiçbir organ tutulumu gözlenmemişken, en sık tutulumlar periferik artrit (%18,03), hepatomegali (%16,39), ve splenomegali (%15,57) olarak tespit edilmiştir ve literatür ile uyumludur. Nörolojik tutulum oranı %2,46 olarak bulunmuş ve literatürde bildirilen %0,5 ila %25 arası oranlarla uyumlu olmuştur (150, 169). Bu bulgular, brusellozda geç tanının organ tutulumlarına ve komplikasyonlara yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle, çalışmamızdaki komplikasyon oranlarının literatürle paralel olması, hastalık seyrinin farklı popülasyonlarda benzer şekilde izlendiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde CRP yüksekliği %58,1-86, ESR yüksekliği değişkenlik göstermektedir (145, 148, 150, 159, 168, 170, 171). Çalışmamızda CRP yüksekliği %85,25 ve ESR yüksekliği %73,77 olarak bulunmuştur. Kader ve ark. CRP değerini

15,6±8,9 mg/dL bildirmiş (171), Parlak ve ark ise bu değeri 40,1±70,9 mg/dL olarak bildirmişlerdir (159). CRP değeri çalışmamızda 46,0 ± 37,97 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Parlak ve ark. ESR değerini 3,45±22,39 mm/saat olarak bulmuş (159), Kader ve ark ise bu değeri 44,2±20,4 mm/saat olarak bildirilmiştir (171). Bizim çalışmamızda ESR değeri 49 ± 25 mm/saat olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, literatürle uyumlu olup brusellozun aktif fazındaki inflamasyonu yansıtmaktadır.

Literatürde anemi oranları %32,4-%70 arasında değişmektedir (9, 62, 63, 148, 172, 173). Çalışmamızda anemi % 46,72 olguda görülmüştür. Küçükbayrak ve ark. bu oranı %30,9 olarak bildirmiş (172), Kaya ve ark., % 31(147), Okan ve ark. ise % 36 olarak bildirmişlerdir (173), Buzgan ve ark. %40,3 olarak bildirmiş (146), Aygen ve ark. anemi oranını % 54,6 olarak bildirmişlerdir (62). Ortalama hemoglobin değeri bizim çalışmamızda 12,72 ± 2,0 g/dL idi. Literatürdeki çalışmalar da, 13,3±1,6 g/dL (171), 13,8 g/dL (148), değerleri ile çalışmamızla uyumludur.

Lenfo-monositoz, brusellozun hematolojik komplikasyonları arasında yer almakta ve literatürde değişken oranlarda bildirilmiştir (147, 150, 168, 174). Çalışmamızdaki lenfo-monositoz oranı %45,90 tespit edilmiştir. Çiçek ve ark., çalışmalarındaki lenfo-monositoz oranını %26,3 (174), Buzgan ve ark. % 28,2 (146), Gür ve ark. bu oranı % 32 (168) bildirmiştir. Literatürdeki çalışmalar ile literatürle kısmen örtüşürken, çalışmamızdaki olgularda kronik inflamasyonun etkilerini göstermiştir.

Literatürde transaminaz yüksekliği oranları %21,6-52 arasında değişmektedir (143, 148, 170). Buzgan ve ark, transaminaz yüksekliğini % 24,8 olarak bildirmiştir (146), Kaya ve ark., bu oranı % 33,3 olarak tespit etmiş (147), Solay ve ark. ise % 23-35 oranında bildirmişlerdir (151). Çalışmamızda transaminaz yüksekliği oranı %26,23 olarak bulunmuş ve literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olmuştur.

Çalışmamızda trombositopeni (%14,75) ve lökopeni (%12,03) oranlarında tespit edilmiştir. Solay ve ark. trombositopeni oranını %11, lökopeni oranını ise % 12 olarak bildirmiştir (151). Buzgan ve ark.'nın çalışmalarında trombositopeni oranı %9,5, lökopeni oranı ise %10,9 olarak bildirilmiştir (146). Bizim çalışmamızda en yakın oranları ile Aygen ve ark. da trombositopeni oranını % 13,7 ve lökopeni oranını %7,7 olarak bildirmiştir (62). Çalışmamız verileri literatürdeki veriler ile nispeten uyumludur.

Bilirubin yüksekliği ve pansitopeni gibi bulgular ise genellikle ağır bruselloz vakalarında rapor edilmektedir (143, 148, 170, 175, 176). Çalik ve ark.'nın çalışmasında pansitopeni oranı %1,8 olarak tespit edilmiştir (7), Aslan ve ark. (143) ve Buzgan ve ark.'nın çalışmasında pansitopeni benzer oranda, %4,3 olarak bildirilmiştir (62). Yavuz ve ark. Çalışmasında total bilirubin yüksekliği % 4,3 olguda bildirilmiştir. Çalışmamızda bilirubin yüksekliği (%4.92) ve pansitopeni (%4,10) de literatüre uyumlu oranlarda tespit edilmiştir, çalışmamızda bu bulguların düşük oranlarda görülmesi erken tedaviyle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın sonuçları, brusellozun laboratuvar bulgularındaki varyasyonun, hastalığın farklı klinik evrelerine ve bireysel hasta faktörlerine bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Özellikle inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği, hematolojik anomaliler ve organ tutulumlarına ilişkin oranlar literatürle genel olarak uyumlu bulunmuş olup, bu bulgular brusellozun aktif fazında görülen sistemik inflamasyonun kapsamını yansıtmaktadır. Bulgularımızın literatürle uyumlu olması, kullanılan laboratuvar yöntemlerinin güvenilirliğini desteklemekte ve brusellozun tanı ve tedavisinde erken müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, tedavi stratejilerinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi ve brusellozun erken evrede tanınması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, bruselloz hastalarına en sık uygulanan tedavi rejimi, Doksisiklin/Rifampisin kombinasyonu olmuştur ve bu tedavi %65,57 oranında tercih edilmiştir. Literatürde de bu kombinasyon, bruselloz tedavisinde ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Aygen ve ark.ın çalışmasında Doksisiklin/Rifampisin kombinasyonunun %50,5 hastada kullanmıştır. Çalışmamızdaki bulgular bu oranlarla uyumludur (62). Benzer şekilde, Kurşun ve ark. da Doksisiklin/Rifampisin tedavisini hastaların büyük çoğunluğunda başarıyla uygulamışlardır (62, 177). Daha az sıklıkla kullanılan tedavi rejimlerinden biri olan Doksisiklin/Rifampisin/Gentamisin kombinasyonu, çalışmamızda %9,84 oranında uygulanmıştır. Bu kombinasyonun özellikle komplike bruselloz vakalarında tercih edildiği bildirilmiştir. Örneğin, Alavi ve ark., derleme çalışmalarında bu rejimin daha hızlı klinik yanıt sağladığını, ancak yan etki profilinin izlenmesi gerektiğini bildirmiştir (132).

Çalışmamızda, tedavi süresi ortalama 10,42 hafta olarak hesaplanmış, sürenin 6 ila 56 hafta arasında değiştiği tespit edilmiştir. Literatürde tedavi süreleri genellikle 6-8 hafta arasında önerilmekle birlikte, komplikasyonlu vakalarda bu sürelerin uzayabileceği bildirilmiştir. Aygen ve ark. kombinasyon tedavilerini 24 haftaya kadar uzatmış (62) , Gür ve ark., osteoartiküler tutulumlarda tedavi süresinin 12 haftaya kadar uzatılmasının relaps riskini azalttığını vurgulamıştır (168). Çalışmamızda tedavi süresinin daha uzun olması, özellikle komplikasyonlu hastaların tedaviye dahil edilmesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda relaps oranı %11,48 olarak tespit edilmiştir. Literatürde bu oran değişkenlik göstermektedir (62, 143, 146). Buzgan ve ark. relaps oranının toplam % 4,7, osteoartrit hastalarında ise % 8,5 olarak bildirmiştir (146). Aygen ve ark.'nın çalışmasında relaps oranını %4,3 olarak rapor etmiştir (62). Relaps oranlarının yüksek olması, genellikle yetersiz tedavi süresi veya hastaların tedaviye uyum sağlamamasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda tedavi süresinin uzun olmasına rağmen relaps oranlarının %11,48 olması, bazı hastalarda tedaviye direnç veya ileri dönem komplikasyonların varlığına işaret edebilir.

Hastaların %10,66'sinde tedavi değişikliği yapılması gerekmiştir. Literatürde, tedavi değişikliğinin genellikle tedaviye yanıt alınamaması veya yan etkiler nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir (62, 150, 177). Çalışmamızda tedavi değişikliklerinin düşük oranda olması, uygulanan rejimlerin etkinliğini desteklemektedir. Buzgan ve ark.'nın çalışmasında Osteoartiküler tutulumlarda tedavi sürelerinin uzatılması gerektiğini vurgulamış ve bu hastalarda relaps oranını %8,5 olarak bildirmiştir (146). Aygen ve ark., tedavi protokollerinde yan etkiler nedeni ile 18 hastada tedavi değişikliğine gitmişlerdir (62). Çalışmamızdaki bulgular bu literatür ile büyük ölçüde uyumludur.

Çalışmamızın sonuçları, bruselloz tedavisinde literatürde önerilen rejimlerle uyumlu bulunmuştur. Doksisiklin/Rifampisin kombinasyonu hem etkinliği hem de düşük yan etki profili nedeniyle birinci basamak tedavi olarak uygun bir seçenektir. Relaps oranlarının azaltılması için tedavi sürelerinin komplikasyon durumuna göre uzatılması ve hastaların tedaviye uyumunun artırılması önerilmektedir. Tedavi değişikliklerinin düşük oranlarda olması, uygulanan rejimlerin genel olarak etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, tedaviye direnç veya komplikasyon durumlarında tedavi rejimlerinin yeniden değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışmamızda 122 bruselloz hastası klinik formlarına göre sınıflandırılmış ve akut bruselloz %57,3 (n=70), subakut bruselloz %32,7 (n=40) ve kronik bruselloz %10 (n=12) oranlarında bulunmuştur. Erzincan Üniversitesi'nde Sümer ve ark. Tarafından yapılan başka bir çalışmada ise akut form %57,7, subakut %17,5 ve kronik %19,9 oranlarında saptanmıştır (178). Aygen ve ark. çalışmasında 480 hastanın 322'si akut, 121'i, subakut, 24'ü kronik ve 13'ü asemptomatik olgu olarak bildirilmiştir (62). Buzgan ve ark., inceledikleri 1028 Bruselloz hastasının 633 akut, 140 kronik olgu olarak tanımlamıştır (146). Bu farklar, hasta popülasyonunun özellikleri ve tanı alma sürelerine bağlı olabilir.

Çalışmamızın bir parçası olarak, bruselloz hastalarının demografik ve klinik özellikleri, hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerine göre değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü ve ailede bruselloz öyküsü gibi önemli parametreler gruplar arasında karşılaştırılmış ve anlamlı farklılıklar belirlenmiştir.

Literatürde, bruselloz olgularının yaş dağılımları sıklıkla genç ve orta yaş yetişkinlerde görülmekle birlikte hemen her yaş grubunda bildirilmiştir (178). Kıran ve ark.'nın Türkiye verileri ile yaptıkları ve 51650 olguyu inceledikleri bir meta-analiz çalışmasında, bruselloz olgularının daha çok genç-orta yaş popülasyonunda görülmesi ile beraber ileri yaşlarda da tanı aldığını göstermiştir (145). Yaş ile brusellozun kronik formu arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Yumuk ve ark., brusellozun yaşlı bireylerde bağışıklık fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olduğunu yorumlamışlardır (9). Bizim çalışmamızda, yaş dağılımı, brusellozun evreleri arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir (p=0,00). Çalışmamızda akut bruselloz tanısı alan hastaların yaş ortalamasını 45,67 yıl olarak bulunmuş, subakut bruselloz tanısı alan hastaların yaş ortalaması 53,6 yıl ve kronik bruselloz tanısı alan hastaların yaş ortalaması 51,08 olarak saptanmıştır. İleri yaşlarda kronik hastalık yükünün artışı ve bu popülasyonun sağlık hizmetlerine erişim süresindeki gecikmeler, bu sonuçların önemli bir nedenini oluşturabilir. Bu bulgular, brusellozun ileri yaş gruplarında tanı ve tedavisinde daha dikkatli bir yaklaşım benimsenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Kronikleşmenin yaşla artan immün sistem değişiklikleri ve komorbiditelerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, yaştan brusellozun kronikleşme sürecindeki etkisini ortaya koymakta ve yaşlı hasta grubunun daha yakın izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Cinsiyet açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,72$). Bu sonuç, brusellozda cinsiyet faktörünün önemli etken olmadığı görüşünü desteklemektedir (142, 178). Ancak çalışmamızda tüm gruplarda erkek hastaların oranının kadınlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum, erkeklerin tarım, hayvancılık ve riskli meslek gruplarında daha aktif olmaları ile açıklanabilir. Aygen ve ark. ve Yumuk ve O'Callaghan de erkeklerin bu meslek gruplarında daha sık yer aldığını ve bu durumun bruselloz insidansını etkileyebileceğini belirtmiştir (9, 62).

Kronik hastalık öyküsü, kronik bruselloz grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Bu durum, immün yetmezlik ve komorbid durumların kronikleşme sürecine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Yumuk ve ark., brusellozun kronikleşme riskinin özellikle sekonder enfeksiyon gibi komorbid durumlarla arttığını ve bu hastaların daha dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamıştır (9). Çalışmamız da bu bulguyu destekler niteliktedir.

Ailede bruselloz öyküsü açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak, aile öyküsü olan hastaların oranı özellikle akut ve subakut gruplarda daha belirgin bulunmuştur. Bu bulgu, enfekte hayvanlarla temas eden aile bireylerinde enfeksiyonun yayılma riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Türkiye’de daha önce yapılan çalışma verilerinde Çaksen ve ark., ailede bruselloz öyküsü oranları % 13,5 olarak bildirmiştir (156). Buzgan ve ark., çalışmasında ailede bruselloz öyküsü oranını %17,8 olarak vermiştir (146). Bu oranlar klinik duruma göre ayrılmamakla birlikte, genel olarak çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızın bir parçası olarak bruselloz hastalarının farklı evrelerindeki laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. Bulgular, literatürle büyük ölçüde uyum göstermektedir ve bu parametrelerin tanı ve tedavi süreçlerindeki önemini vurgulamaktadır.

Hemoglobin ortalama değerleri, klinik gruplara göre bakıldığında tüm gruplarda normal sınırlarda idi. Kronik bruselloz grubunda hemoglobin seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Bu bulgu, kronik evrede inflamasyonun azalmasına ve uzun süreli enfeksiyonun vücuttaki etkisinin hafiflemesine bağlı olarak yorumlanabilir.

WBC ortalama değerleri, klinik gruplara göre bakıldığında tüm gruplarda normal sınırlarda idi. WBC değerlerinin subakut bruselloz grubunda bir miktar daha yüksek olduğu görülmüş, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0,06$). Bu bulgu, enfeksiyonun subakut fazında da bağışıklık sisteminin bir inflamatuvar yanıt verdiğini göstermektedir. Literatürde de brusellozda WBC değerlerinin genellikle normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir (179, 180). Gr ve ark., inceledikleri bruselloz olgularını yaş gruplarına ayırarak değerlendirmiş ve tüm yaş gruplarında WBC için en yaygın bulgunun WBC değerlerinin normal sınırlarda olduğunu tespit etmiştir (168). Sümer ve ark., da benzer şekilde, hastalarının çoğunda WBC değerlerinin normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir (178).

Trombosit ortalama değerleri, klinik gruplara göre bakıldığında tüm gruplarda normal sınırlarda idi. Subakut bruselloz grubunda trombosit sayılarının diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,01$). Literatürde Bruselloz ile ilişkili olarak %1 ila 7 oranında trombositopeni görülmesi bildirilmişken (146), çalışmamızda subakut grupta gözlenen bu artış, inflamasyona bağlı reaktif trombositoz ile ilişkilendirilmiştir.

Transaminaz ortalama değerleri, klinik gruplara göre bakıldığında subakut ve kronik gruplarda normal sınırlarda, akut grupta ise normalin üzerinde idi ALT ve AST değerleri açısından gruplar arasında sınırdan anlamlı fark göstermiştir ($p=0,05$). Akut bruselloz grubunda bu değerlerin daha yüksek oluşu, karaciğerin enfeksiyon sırasında tutuluma uğradığını ve doku hasarı yaşandığını göstermektedir. Literatürde, akut Brusellozda karaciğer enzimlerinde geçici artışların sık görüldüğü belirtilmiştir (181-184). Kaya ve ark., brusellozun akut evresinde ALT ve AST değerlerinin yükselmesini akut olguların % 92'nde, subakut olguların % 8'nde tarif etmiş ve kronik olgularda hiç transaminaz yüksekliliği belirtmemiştir (147).

CRP ve ESR ortalama değerleri, klinik gruplara göre bakıldığında tüm gruplarda normal sınırların üzerinde idi. CRP ve ESR değerlerinin akut bruselloz grubunda daha yüksek olduğu görülmüş, ancak gruplar arasında sınırdan anlamlı fark göstermiştir ($p=0,05$). Bu durum, enfeksiyonun akut fazında inflamatuvar süreçlerin daha aktif olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, brusellozun farklı evrelerinde inflamatuvar yanıtın homojen dağıldığını ve bu belirteçlerin hastalığın şiddetinden ziyade evreye özgü

olmadığını düşündürmektedir. Sümer ve ark., CRP yüksekliğinin klinik gruplar arasında fark ettiğini tespit etmiş (178). Kaya ve ark., akut Bruselloz olgularında CRP ve ESR yüksekliğinin daha sık olduğunu göstermiştir (147).

Çalışmanın bulguları, brusellozun farklı evrelerinde laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerin hastalık seyrini anlamada önemli bir rehber sunduğunu göstermiştir. Akut evrede inflamasyon göstergelerinin daha yüksek olduğu, kronik evrede inflamasyonun hafiflediği görülmüştür.

Çalışmamızın bir parçası olarak, bruselloz hastalarının tedavi süresi, tedavi değişikliği oranları ve klinik yanıtları değerlendirildi ve bu parametrelerin hastalığın akut, subakut ve kronik evreleri arasındaki farklılıkları incelendi. Çalışmamızda, tedavi süresi akut formda ortalama 10,33 (6-48) hafta, subakut formda 11,20 (6-52) hafta, kronik formda ise 8,33 (6-26) haftayı aşan bir süre olarak belirlenmiştir fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,32$) Akut ve subakut evrelerde daha uzun tedavi süreleri, enfeksiyon yükünün yüksekliği ve bakteriyel aktivitenin devam etmesiyle ilişkilendirilebilir. Buzgan ve ark., özellikle akut evrede antibiyotik tedavisinin 6-12 hafta uygulandığını, kronik olgularda 12-24 haftaya kadar uzatılabildiğini bildirmiştir (146). Alavi ve ark., komplike olgularda tedavinin 8 haftanın üstünde uzatılması gerektiğini vurgulamış (132), Arslan ve ark., relaps olguların tedavi sürelerinin genelde daha uzun sürdüğünü göstermiştir (143).

Tedavi değişikliği oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış ($p=0,24$), ancak akut bruselloz grubunda tedavi değişikliği oranının daha yüksek olduğu (%14,29) görülmüştür. Bu durum, akut bruselloz hasta sayısının daha çok oluşu ile ilişkilendirilebilir. Kronik bruselloz grubunda tedavi değişikliğine ihtiyaç duyulmadığı görülmüştür. Bu durum, kronik evrede enfeksiyonun genellikle düşük aktivite göstermesi ve standart tedavi protokollerinin bu grupta yeterli oluşu ile ilişkilendirilebilir. Bruselloz tedavisinde ilk basamak rejimlerin yanıtsız kalması durumunda ve yan etkilerin gelişmesi durumunda alternatif tedavi rejimlerinin uygulanmasının yaygın bir uygulama olduğunu bilinmektedir (132, 143, 177).

Klinik yanıt açısından değerlendirildiğinde, relaps oranlarının akut bruselloz grubunda daha yüksek olduğu (%17,14) görülmüş, kronik bruselloz grubunda ise hiçbir relaps vakası bildirilmemiştir (%0,00). Akut evrede daha yüksek relaps oranları,

enfeksiyonun sistemik yayılımı ve inflamatuvar yanıtın daha şiddetli olması ile ilişkilendirilebilir. Kronik bruselloz grubunda relaps oranlarının düşük olması, bu gruptaki hastaların enfeksiyon yükünün azalması ve immün sistemin enfeksiyonu kontrol altına almasıyla açıklanabilir. Buzgan ve ark., Arslan ve ark., bruselloz vakalarında relaps oranlarının yüksekliğinin, kullanılan ilaç rejimleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (143). Literatürde relaps oranlarının özellikle kronik olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (62, 146).

Tedavi süresi, tedavi değişikliği ve klinik yanıtlar, brusellozun farklı evrelerinin yönetiminde dikkate alınması gereken önemli parametrelerdir. Akut bruselloz grubunda daha uzun tedavi süreleri ve relaps oranlarının yüksekliği, bu evrede enfeksiyonun daha agresif seyredebildiğini göstermektedir. Subakut evrede tedavi yanıtının daha dengeli olduğu, kronik evrede ise tedavi süresi ve relaps oranlarının oldukça düşük olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda, bruselloz tanısı alan hastaların büyük bir kısmının (%59,84) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji biriminde değerlendirildiği görülmüştür. İç Hastalıkları biriminde tanı alan hastaların oranı %25,41, diğer birimlerde ise bu oran %14,75 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, Enfeksiyon Hastalıkları biriminde değerlendirilen olguların akut, subakut ve kronik bruselloz evrelerine göre dağılımında belirgin bir fark gözlenmemiştir ($p=0,69$). Bu bulgular, brusellozun genellikle enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının dikkatinde olan bir hastalık olduğunu ve tanıda bu birimin ön planda olduğunu göstermektedir. Dicle Üniversitesi'nde yapılan benzeri araştırma sonucunda da hastaların % 84'ü Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde tanı aldığını, geri kalan hastaların %50 hastanın İç Hastalıkları biriminde tanı aldığını, geri kalan % 50 hastanın ise fizik tedavi ve rehabilitasyon, kadın hastalıkları ve doğum, üroloji ile psikiyatri birimlerinde tanı aldıklarını bildirmiştir ve bu durum, brusellozun klinik spektrumunun genişliği nedeniyle farklı birimlerde de tanı alabileceğini göstermiştir. Hastaların ortopedi, nöroloji veya romatoloji gibi farklı uzmanlık alanlarınca da ön tanı konulabilmesi, literatürde de bildirildiği gibi, bruselloz semptomlarının geniş spektrumlu olması ile ilişkilendirilmiştir (143, 178, 185, 186).

Çalışmamızdaki bulgular, bruselloz tanısının genellikle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji birimlerinde konulduğunu göstermektedir. Brusellozun farklı

klirik formlarının tanısının gecikmesini önlemek için, tüm birimlerin hastalığın semptomları ve tanı yöntemleri hakkında farkındalığının artırılması gerekmektedir. Multidisipliner yaklaşım, özellikle komplike ve kronik olgularda tanı ve tedavi sürecini iyileştirebilir.

Çalışmamızda, relaps gelişen ve gelişmeyen bruselloz olgularının demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Relaps oranı, özellikle brusellozun klinik yönetiminde önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Relaps gelişen olgularda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuş olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,08$). Cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde, çalışmamızda relaps gelişen olgularda erkeklerin sayıca az da olsa baskın olduğu gözlenmiştir (8 erkek ve 6 kadın). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1,00$). Benzeri şekilde, Dicle Üniversitesi'nde de yapılan bir çalışmada, Çiçek ve ark., relaps gelişen hastalar ile iyileşen hastalar arasında cinsiyet ve yaşadıkları bölgelerin anlamlı fark göstermediğini bildirmişlerdir (174).

WBC ortalama değerleri, hemoglobin ortalama değeri, trombosit sayıları ve diğer inflamatuvar belirteçler (CRP, ESR) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, bruselloz relapslarının genellikle inflamatuvar süreçlerden çok tedaviye yetersiz yanıt veya bakterinin latent faza geçişi ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir (187).

Çalışmamızdaki bulgular, relaps gelişiminde yaş, cinsiyet ve inflamatuvar belirteçlerin tek başına anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Literatürle genel uyumlu olan bu bulgular, bruselloz tedavi ve takibinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini vurgulamaktadır. Relaps riskini azaltmak için daha uzun süreli veya kombine tedavi rejimlerinin tercih edilmesi gerektiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (132, 134, 143).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç

Bruselloz, geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkan ve tanı sürecinde güçlüklerle karşılaşılan bir zoonotik enfeksiyondur. Çalışmamızda, 2014-2023 yılları arasında bruselloz tanısı alan 122 hasta detaylı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

Demografik Özellikler: Hastaların çoğunluğunun (%64,75) erkeklerden oluştuğu, yaş ortalamasının ise 48,8 yıl olduğu belirlenmiştir. Erkeklerin tarım ve hayvancılık sektöründe daha fazla yer alması, bu gruptaki yüksek oranlarla ilişkilendirilmiştir.

Klinik Formlar: Çalışmamızda, akut bruselloz %57,38, subakut bruselloz %32,79 ve kronik bruselloz %9,84 oranında saptanmıştır.

Semptomlar ve Bulgular: En sık görülen semptomlar artralji, halsizlik ve ateş olup, komplikasyonlar arasında periferik artrit, hepatomegali ve splenomegali ön plandadır.

Laboratuvar Parametreleri: Anemi, lenfo-monositoz ve transaminaz yüksekliği gibi hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler, literatürle uyumlu bulunmuştur. CRP ve ESR yüksekliği gibi inflamatuvar göstergeler, hastalığın akut evresinde daha sık saptanmıştır.

Tedavi ve Relaps Oranları: Hastaların büyük çoğunluğunda (%65,57) Doksisisiklin/Rifampisin kombinasyonu kullanılmış ve genel olarak iyi yanıt alınmıştır. Relaps oranı %11,48 olup, bu oran literatürde bildirilen değerlerle uyumludur.

Öneriler

Erken Tanı ve Tedavi: Kronik bruselloz oranlarının azaltılması için erken tanı ve tedaviye erişimin artırılması önemlidir. Tarama programları, özellikle kırsal alanlarda yaygınlaştırılmalıdır.

Halk Sağlığı Önlemleri: Çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketiminin önlenmesi için farkındalık kampanyaları düzenlenmelidir.

Hayvancılıkla uğraşan bireylere yönelik koruyucu ekipman kullanımı teşvik edilmeli ve eğitim programları düzenlenmelidir.

Mesleki Riskler: Veterinerler, mezbaha çalışanları ve laboratuvar teknisyenleri gibi yüksek risk grupları için düzenli sağlık taramaları programları uygulanmalıdır.

Komplikasyonların Önlenmesi: Brusellozun kas-iskelet sistemi ve diğer organlarda komplikasyonlara yol açmasını önlemek için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli ve hastaların uzun dönem takipleri sağlanmalıdır.

Araştırma ve Eğitim: Bruselloz ile ilgili ulusal veri tabanları oluşturulmalı ve sağlık çalışanlarının bu konuda farkındalıkları artırılmalıdır. Ayrıca, tanı ve tedavi kılavuzları, bölgesel farklılıklar göz önüne alınarak güncellenmelidir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ve öneriler, brusellozun tanı, tedavi ve önleme süreçlerine katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur. Çalışmamız, brusellozun halk sağlığı üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması ve bu hastalığın kontrolü için bir rehber niteliğinde olmasını hedefliyoruz.

KAYNAKLAR

1. Hall WH. History of Brucella as a human pathogen. Brucellosis: CRC Press; 2020. p. 1-9.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. The Lancet infectious diseases. 2007;7(12):775-86.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi cilt-1.s.27, Ankara-2014.
4. Aktaş O. Brusellozda Mikrobiyolojik Tanı. ANKEM Derg. 2003;17(3):336-9.
5. Aras Z. Mikrobiyolojide kullanılan hızlı tanı yöntemleri. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2011;68(2):97-104.
6. Kandemir Ö. Bruselloz. Türkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics. 2015;8(2):1-9.
7. Çalık Ş, Gökengin AD. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. Turkish Journal of Medical Sciences. 2011;41(3):549-55.
8. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye’de bruselloz: Genel bakış. Klimik derg. 2006;19(3):87-97.
9. Yumuk Z, O’Callaghan D. Brucellosis in Turkey—an overview. International Journal of Infectious Diseases. 2012;16(4):e228-e35.

10. Wyatt H. Lessons from the history of brucellosis. 2016.
11. Sauret JM, Vilissova N. Human brucellosis. The Journal of the American Board of Family Practice. 2002;15(5):401-6.
12. Ayazi P, Mahyar A, Rasoli A. Brucellosis in children. Journal of Comprehensive Pediatrics. 2012;3(1):12-5.
13. Aypak C, Altunsoy A, Çelik AK. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in eastern Anatolia. Journal of Nippon Medical School. 2012;79(5):343-8.
14. Kılıç S, Ivanov IN, Durmaz R, Bayraktar MR, Ayaşlıoğlu E, Uyanık MH, et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis genotyping of human *Brucella* isolates from Turkey. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49(9):3276-83.
15. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. PLoS neglected tropical diseases. 2012;6(10):e1865.
16. Gul S, Khan A. Epidemiology and epizootology of brucellosis: A review. Pakistan veterinary journal. 2007;27(3):145.
17. Corbel MJ. Brucellosis: epidemiology and prevalence worldwide. Brucellosis: CRC Press; 2020. p. 25-40.
18. Liu Z, Gao L, Wang M, Yuan M, Li Z. Long ignored but making a comeback: a worldwide epidemiological evolution of human brucellosis. Emerging Microbes & Infections. 2024;13(1):2290839.

19. Samadi A, Amiri M, Hailat N. The Reasons Behind Long-Term Endemicity of Brucellosis in Low and Middle-Income Countries: Challenges and Future Perspectives. *Current Microbiology*. 2024;81(3):82.
20. B Lopes L, Nicolino R, PA Haddad J. Brucellosis-risk factors and prevalence: a review. *The Open Veterinary Science Journal*. 2010;4(1).
21. 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.
22. Laine CG, Johnson VE, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Global estimate of human brucellosis incidence. *Emerging Infectious Diseases*. 2023;29(9):1789.
23. Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2022;16(5):e0010404.
24. Çevik M. Brucelloz epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi*. 2001;15:568-70.
25. Şimşek Yavuz S, Xu C, Benli A, Ateş C, Aydın M, Aygun G, et al. Türk klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları derneği kanıta dayalı bruselloz tanı ve tedavi klinik uygulama rehberi, 2023. 2023.
26. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of Brucella—a systematic review. *Tropical Medicine & International Health*. 2017;22(5):539-46.
27. Sun G-Q, Li M-T, Zhang J, Zhang W, Pei X, Jin Z. Transmission dynamics of brucellosis: Mathematical modelling and applications in China. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020;18:3843-60.

28. Yang C, Lolika PO, Mushayabasa S, Wang J. Modeling the spatiotemporal variations in brucellosis transmission. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. 2017;38:49-67.
29. Li M-T, Sun G-Q, Wu Y-F, Zhang J, Jin Z. Transmission dynamics of a multi-group brucellosis model with mixed cross infection in public farm. *Applied Mathematics and Computation*. 2014;237:582-94.
30. Olsen S, Bricker B. *Brucella. Laboratory Models for Foodborne Infections*: CRC Press; 2017. p. 259-69.
31. Tian G, Zhan Z, Zhang A, Zhao H, Xia X, He Z, et al. A case report on mother-to-child transmission of *Brucella* in human, China. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19:1-4.
32. Golshani M, Buozari S. A review of brucellosis in Iran: epidemiology, risk factors, diagnosis, control, and prevention. *Iranian biomedical journal*. 2017;21(6):349.
33. Ergönül Ö, Celikbaş A, Tezeren D, Güvener E, Dokuzoğuz B. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. *Journal of Hospital Infection*. 2004;56(3):223-7.
34. Sayin-Kutlu S, Kutlu M, Ergonul O, Akalin S, Guven T, Demiroglu Y, et al. Laboratory-acquired brucellosis in Turkey. *Journal of Hospital Infection*. 2012;80(4):326-30.
35. Traxler RM, Lehman MW, Bosserman EA, Guerra MA, Smith TL. A literature review of laboratory-acquired brucellosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(9):3055-62.

36. D Doganay G, Doganay M. Brucella as a potential agent of bioterrorism. Recent patents on anti-infective drug discovery. 2013;8(1):27-33.
37. Valderas MW, Roop RM. Brucella and bioterrorism. Microorganisms and bioterrorism: Springer; 2006. p. 139-53.
38. Adem A, Duguma A. Characteristics and intracellular life of Brucella organism: a review. J Microb Biochem Technol. 2020;12(3):431.
39. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, den Hartigh AB, Tsois RM. Interactions of the human pathogenic Brucella species with their hosts. Annual review of microbiology. 2011;65(1):523-41.
40. Ko J, Splitter GA. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. Clinical microbiology reviews. 2003;16(1):65-78.
41. Percin D. Microbiology of brucella. Recent patents on anti-infective drug discovery. 2013;8(1):13-7.
42. Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological laboratory diagnosis of human brucellosis: an overview. Pathogens. 2021;10(12):1623.
43. Smith LD, Ficht TA. Pathogenesis of brucella. Critical Reviews in Microbiology. 1990;17(3):209-30.
44. Cherwonogrodzky JW, Dubray G, Moreno E, Mayer H. Antigens of Brucella. Animal brucellosis. 1990;1:19.

45. Kubler-Kielb J, Vinogradov E. Reinvestigation of the structure of Brucella O-antigens. *Carbohydrate research*. 2013;378:144-7.
46. Paquet J-Y, Diaz MA, Genevrois S, Grayon M, Verger J-M, De Bolle X, et al. Molecular, antigenic, and functional analyses of Omp2b porin size variants of Brucella spp. *Journal of bacteriology*. 2001;183(16):4839-47.
47. Ganesh NV, Sadowska JM, Sarkar S, Howells L, McGiven J, Bundle DR. Molecular recognition of Brucella A and M antigens dissected by synthetic oligosaccharide glycoconjugates leads to a disaccharide diagnostic for brucellosis. *Journal of the American Chemical Society*. 2014;136(46):16260-9.
48. Caroff M, Bundle D, Perry M, Cherwonogrodzky J, Duncan J. Antigenic S-type lipopolysaccharide of Brucella abortus 1119-3. *Infection and immunity*. 1984;46(2):384-8.
49. Cardoso PG, Macedo GC, Azevedo V, Oliveira SC. Brucella spp noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. *Microbial cell factories*. 2006;5:1-11.
50. Whatmore AM, Perrett LL, MacMillan AP. Characterisation of the genetic diversity of Brucella by multilocus sequencing. *BMC microbiology*. 2007;7:1-15.
51. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucella: a pathogen without classic virulence genes. *Veterinary microbiology*. 2008;129(1-2):1-14.
52. Whatmore AM. Current understanding of the genetic diversity of Brucella, an expanding genus of zoonotic pathogens. *Infection, Genetics and Evolution*. 2009;9(6):1168-84.

53. Tanyel E, Coban AY, Koruk ST, Simsek H, Hepsert S, Cirit OS, et al. Actual antibiotic resistance pattern of *Brucella melitensis* in central Anatolia. *Saudi Med J*. 2007;28(8):1239-42.
54. Motamedi H, Darabpour E, Gholipour M, Seyyed Nejad SM. In vitro assay for the anti-brucella activity of medicinal plants against tetracycline-resistant *Brucella melitensis*. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2010;11:506-11.
55. Xu XL, Chen X, Yang PH, Liu JY, Hao XK. In vitro drug resistance of clinical isolated *Brucella* against antimicrobial agents. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2013;6(11):921-4.
56. Shahrabi AR, Moradkasani S, Goodarzi F, Beig M, Sholeh M. Prevalence of *Brucella melitensis* and *Brucella abortus* tetracyclines resistance: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 2023;183:106321.
57. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*–Host Interactions. *The American journal of pathology*. 2015;185(6):1505-17.
58. Coelho AC, Coelho A, Quintas H, Fernandes C, Saavedra MJ, Simões J. Pathogenesis of *Brucella*. *Brucellosis in Goats and Sheep: an endemic and re-emerging old zoonosis in the 21st century*. 2019:99-126.
59. Delrue R-M, Lestrade P, Tibor A, Letesson J-J, De Bolle X. *Brucella* pathogenesis, genes identified from random large-scale screens. *FEMS microbiology letters*. 2004;231(1):1-12.
60. Almuneef M, Memish Z. Prevalence of *Brucella* antibodies after acute brucellosis. *Journal of chemotherapy*. 2003;15(2):148-51.

61. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, Abdel Hady BH, Kumar S, Ganguly A, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment—a comprehensive review. *Annals of medicine*. 2023;55(2):2295398.
62. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yildiz O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Medecine et maladies infectieuses*. 2002;32(9):485-93.
63. Ulu Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 2013;8(1):34-41.
64. Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, Powers JH, Palmore TN. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis. *The Lancet infectious diseases*. 2014;14(6):520-6.
65. Ataman Hatipoglu C, Yetkin A, Tuncer Ertem G, Tulek N. Unusual clinical presentations of brucellosis. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2004;36(9):695-8.
66. Colmenero J, Reguera J, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50(1):23-6.
67. Kalman S, Sakallıoğlu O, Altunbaş A. An Important Cause of Childhood Monoarthritis: Brucella Osteoarthritis. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004;46(2):166.
68. Pandit D. Brucella arthritis—an update. *Indian Journal of Rheumatology*. 2011;6(1):75-9.

69. Bolaños Toro OF, Saldarriaga Rivera LM, Juliana E, Hoyos Pulgarin JA. Brucellosis and sacroiliitis: A differential diagnosis to keep in mind. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2022;29(2):145-50.
70. Turan H, Serefhanoglu K, Karadeli E, Togan T, Arslan H. Osteoarticular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia region of Turkey. *Internal Medicine*. 2011;50(5):421-8.
71. Aziz S, Al-Anazi AR, Al-Aska AI. A review of gastrointestinal manifestations of Brucellosis. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2005;11(1):20-7.
72. Lucero NE, Jacob NO, Ayala SM, Escobar GI, Tuccillo P, Jacques I. Unusual clinical presentation of brucellosis caused by *Brucella canis*. *Journal of medical microbiology*. 2005;54(5):505-8.
73. Young EJ, Roushan MRH, Shafae S, Genta RM, Taylor SL. Liver histology of acute brucellosis caused by *Brucella melitensis*. *Human pathology*. 2014;45(10):2023-8.
74. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, Stefanaki S, Moutsopoulos HM, Pappas G. The liver in brucellosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007;5(9):1109-12.
75. Arslan Y, Baran AI, Çelik M. Brucellosis-associated hepatitis. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2024;193(1):149-56.
76. Ozturk-Engin D, Erdem H, Gencer S, Kaya S, Baran A, Batirel A, et al. Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2014;33:1253-62.

77. Akaltun İ, Kara SS, Ayaydın H, Kara T. Evaluation of depression among children and adolescents with brucellosis without neurological involvement. *Cukurova Medical Journal*. 2019;44(2):587-93.
78. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(6):e339-e43.
79. Marques IB, Marto N, Raimundo A, Gil-Gouveia R. Myelitis and polyradiculoneuropathy with severe pain: unusual neurological manifestations as presenting symptoms of brucellosis. *The neurologist*. 2018;23(4):131-4.
80. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, Inan A, Engin D, Tireli H, et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(1):52-9.
81. Gatselis NK, Makaritsis KP, Gabranis I, Stefos A, Karanikas K, Dalekos GN. Unusual cardiovascular complications of brucellosis presenting in two men: two case reports and a review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2011;5:1-5.
82. Reguera J, Alarcon A, Miralles F, Pachon J, Juarez C, Colmenero J. Brucella endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;22:647-50.
83. Gürses D, Candemir M, Baltalarlı A, Demir M. Aort ve mitral kapak tutulumu gösteren Brusella endokarditli bir olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2009;21(1):80-3.

84. Saçar S, Cenger DH, Kavas ST, Asan A, Demir M, Saçar M, et al. Brucella Melitensis\in Neden Olduğu Brusella Endokarditi. Dicle Tıp Dergisi. 2008;35(1).
85. Kaya Z, Yıldız A, Yeşilay AB, Koçaslan A, Aydın MS, Sezen Y, et al. One of every three cases of infective endocarditis followed in our center is Brucella endocarditis: Merkezimizde takip edilen her üç enfektif endokardit olgusundan birisi Brusella endokarditidir. European Journal of Therapeutics. 2013;19(2):103-7.
86. Erdem H, Inan A, Elaldi N, Tekin R, Gulsun S, Ataman-Hatipoglu C, et al. Respiratory system involvement in brucellosis: the results of the Kardelen study. Chest. 2014;145(1):87-94.
87. Hatipoglu CA, Bilgin G, Tulek N, Kosar U. Pulmonary involvement in brucellosis. Journal of Infection. 2005;51(2):116-9.
88. Erdem H, Elaldi N, Ak O, Gulsun S, Tekin R, Ulug M, et al. Genitourinary brucellosis: results of a multicentric study. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(11):O847-O53.
89. Alfouzan W, Al-Sahali S, Sultan H, Dhar R. Classical presentation of acute pyelonephritis in a case of brucellosis. Case Reports in Nephrology and Dialysis. 2016;6(2):83-8.
90. Akıncı E, Bodur H, Çevik MA, Erbay A, Eren SS, Zıraman İ, et al. A complication of brucellosis: epididymoorchitis. International journal of infectious diseases. 2006;10(2):171-7.

91. Zhou Y, Xie S, Zheng R, Dai Q, Xu Z, Zuo W, et al. Brucellar reproductive system injury: A retrospective study of 22 cases and review of the literature. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(6):0300060520924548.
92. Abdi-Liae Z, Soudbakhsh A, Jafari S, Tomaj HEK. Haematological manifestations of Brucellosis. *Acta Medica Iranica*. 2007;145-8.
93. Behnaz F, Mohammadzadeh M. Hematologic manifestations of brucellosis. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2011;1(3):90-3.
94. Karaman K, Akbayram S, Bayhan GI, Dogan M, Parlak M, Akbayram HT, et al. Hematologic findings in children with brucellosis: experiences of 622 patients in eastern Turkey. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016;38(6):463-6.
95. Dilek I, Durmuş A, KARAHOCAGİL MK, Akdeniz H, Karsen H, Baran AI, et al. Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2008;38(5):421-4.
96. Metin A, Akdeniz H, Buzgan T, Delice I. Cutaneous findings encountered in brucellosis and review of the literature. *International journal of dermatology*. 2001;40(7):434-8.
97. Akcali C, Savas L, Baba M, Turunc T, Seckin D. Cutaneous manifestations in brucellosis: a prospective study. *Advances in therapy*. 2007;24:706-11.
98. Karaali Z, Baysal B, Poturoglu S, Kendir M. Cutaneous manifestations in brucellosis. *Indian journal of dermatology*. 2011;56(3):339-40.
99. Ma C, Li H, Lu S, Li X, Wang S, Wang W. Ocular lesions in brucella infection: a review of the literature. *Infection and Drug Resistance*. 2022;7601-17.

100. Barghi RG, Meraat H, Pahlevan A. A review on ophthalmic manifestations of brucellosis and reporting a case of ophthalmic brucellosis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011;13(5):352.
101. Parlak M, Yaman A, Osman SA. Nörobruselloz Olgusuna Eşlik Eden Bilateral Optik Nörit, Vitritis ve Koryoretinal Tutulum. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2012;20(3).
102. Wynne H, Lancaster R. Brucellosis as a rare cause of spondylitis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1985;78(2):161-2.
103. Willems SA, Brouwers JJ, Eefting D. Aortic and iliac involvement in brucellosis—a rare but life threatening manifestation: a review of the literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(5):743-50.
104. Altunçekiç Yildirim A, Kurt C, Çetinkol Y. Brucellosis with rare complications and review of diagnostic tests: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2022;16(1):492.
105. Wang S, Wang Q, Liu H, Sun S, Sun X, Zhang Y, et al. Endovascular treatment of thoracic aortic pseudoaneurysm due to brucellosis: a rare case report. *BMC infectious diseases*. 2017;17:1-4.
106. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clinical infectious diseases*. 1995;20(5):1241-9.
107. Alavi SM, Alavi SMR, Alavi L. Relapsed human brucellosis and related risk factors. *Pak J Med Sci*. 2009;25(1):46-50.

108. Abd Elbaser ES, Mohammed HA. Brucellosis relapse: a retrospective study of risk factors among saudi patients. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*. 2018;8(3):149-54.
109. Dağlar DE, Baysan BÖ. İnsanda brusella enfeksiyonlarının tanısında kullanılan tanı yöntemleri. *Annals of Health Sciences Research*. 2014;3(2):46-8.
110. Minda Asfaw Geresu MAG, Gezahegne Mamo Kassa GMK. A review on diagnostic methods of brucellosis. 2016.
111. Cherwonogrodzky JW. Medical countermeasures, protection and treatment, against the Brucella species. 2013.
112. Nomura A, Imaoka K, Imanishi H, Shimizu H, Nagura F, Maeda K, et al. Human Brucella canis infections diagnosed by blood culture. *Emerging Infectious Diseases*. 2010;16(7):1183.
113. Cekovska Z, Petrovska M, Jankoska G, Panovski N, Kaftandzieva A. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility of brucella blood culture isolates. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite Oddelenie za medicinski nauki)*. 2010.
114. Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2004;4(1):115-23.
115. Imaoka K, Kimura M, Suzuki M, Kamiyama T, Yamada A. Simultaneous detection of the genus Brucella by combinatorial PCR. *Japanese journal of infectious diseases*. 2007;60(2-3):137-9.

116. Bounaadja L, Albert D, Chénais B, Hénault S, Zygmunt MS, Poliak S, et al. Real-time PCR for identification of *Brucella* spp.: a comparative study of IS711, bcsp31 and per target genes. *Veterinary microbiology*. 2009;137(1-2):156-64.
117. Moslemi E, Soltandalal MM, Beheshtizadeh MR, Taghavi A, Manjili HK, Lamouki RM, et al. Detection of *Brucella* spp. in dairy products by real-time PCR. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2018;13(1).
118. Kaya M, Kurtoğlu MG, Güzelant A, Güvenç Hİ, Övet H, Akkaya O, et al. *Brucella* Jel Aglütinasyon Testinin *Brucella* Tanısında Kullanılan Diğer Serolojik Testleri ile Karşılaştırılması. *Selcuk University Medical Journal*. 2018;34(1).
119. Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyon I. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLOS Neglected tropical diseases*. 2011;5(4):e950.
120. Ekiri AB, Kilonzo C, Bird BH, VanWormer E, Wolking DJ, Smith WA, et al. Utility of the Rose Bengal Test as a Point-of-Care Test for Human Brucellosis in Endemic African Settings: A Systematic Review. *Journal of tropical medicine*. 2020;2020(1):6586182.
121. Demir SÖ, Bacalan F. Follow-up Brucellacapt and Rose Bengal Tests in 110 Children with Brucellosis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2021;16(01):007-11.
122. Mohamand N, Gunaseelan L, Sukumar B, Porteen K. Milk Ring Test for spot identification of *Brucella abortus* infection in single cow herds. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 2014;1(2):70-2.

123. Abdoel T, Dias IT, Cardoso R, Smits HL. Simple and rapid field tests for brucellosis in livestock. *Veterinary Microbiology*. 2008;130(3-4):312-9.
124. Kazak E. Bruseloz'da spesifik T hücre yanıtının regülasyonu. 2006.
125. Gündem NS, Kalem F. Bruselloz şüpheli olgularda Rose Bengal, Standart Tüp Aglütinasyon ve Brucellacapt Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*. 2015;25(2):46-51.
126. Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun serolojik tanısında yeni bir yöntem: İmmuncapture aglütinasyon testi. 2007.
127. Aydın L. Konya bölgesinde ateş ve eklem ağrısı şikayetli insanların kan örneklerinde brusellozun serolojik testlerle (rose bengal plate, modifiye rose bengal plate, serum aglütinasyon, rivanol aglütinasyon, 2-merkaptotanol aglütinasyon ve ELISA) araştırılması. 2009.
128. Gómez MC, Nieto JA, Rosa C, Geijo P, Escibano MA, Munoz A, et al. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2008;15(6):1031-3.
129. Díaz R, Moriyón I. Laboratory techniques in the diagnosis of human brucellosis. *Brucellosis: CRC Press*; 2020. p. 73-83.
130. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clinical microbiology reviews*. 2019;33(1):10.1128/cmr. 00073-19.
131. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36:S12-S7.

132. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian journal of internal medicine*. 2013;4(2):636.
133. Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, But AD. Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. *Tropical doctor*. 2005;35(4):210-2.
134. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2008;336(7646):701-4.
135. Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36:S18-S20.
136. Hou H, Liu X, Peng Q. The advances in brucellosis vaccines. *Vaccine*. 2019;37(30):3981-8.
137. Schurig GG, Sriranganathan N, Corbel MJ. Brucellosis vaccines: past, present and future. *Veterinary microbiology*. 2002;90(1-4):479-96.
138. Díaz-Aparicio E, Hernandez L, Suárez-Güemes F. Protection against brucellosis in goats, five years after vaccination with reduced-dose *Brucella melitensis* Rev 1 vaccine. *Tropical animal health and production*. 2004;36:117-21.
139. Çakır Ş, Yıldırım M. Türkiye’de küçük ruminantlarda brusellozun kontrol ve eradikasyon stratejileri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2018;11(2):98-104.
140. Erbağcı E, Tekin MK. Bruselloz Farkındalığı ve Bilgi Düzeyi: Doğu Anadolu’dan Tek Merkez Çalışması. 2024.

141. Zheng R, Xie S, Lu X, Sun L, Zhou Y, Zhang Y, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *BioMed research international*. 2018;2018(1):5712920.
142. Mirnejad R, Jazi FM, Mostafaei S, Sedighi M. Epidemiology of brucellosis in Iran: A comprehensive systematic review and meta-analysis study. *Microbial pathogenesis*. 2017;109:239-47.
143. Arslan M, Ertunç B, Düz ME, Menekşe E, Avcı BY, Avcı E, et al. Epidemiological, clinical, biochemical, and treatment characteristics of brucellosis cases in Turkey. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2024;18(07):1066-73.
144. Tavsan Ö, Tekin-Koruk S, Koruk I. Sanliurfa İl Merkezinde Bruselloz Prevalansı ve İlişkili Risk Faktörleri/The Prevalence of Brucellosis and Associated Risk Factors in Sanliurfa City Center. *Klimik Dergisi*. 2015;28(1):11.
145. Kıran P, Uçku R. Seroprevalence of human brucellosis in Turkey: A comprehensive meta-analysis. *Zoonoses and Public Health*. 2024;71(7):844-54.
146. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *International journal of infectious diseases*. 2010;14(6):e469-e78.
147. Kaya O, Akçam FZ, Avşar K, Tıǧlı A, Yaylı G. Bruselloz: 75 olgunun klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2006;26(6):623-9.

148. Tekin MK, Erbağcı E, Şevik K. Analysis of Epidemiological, Clinical, and Laboratory Characteristics of Patients Diagnosed with Brucellosis: A Comprehensive Study. 2024.
149. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *International journal of infectious diseases*. 2003;7(3):173-82.
150. Kurtaran B, Akyildiz O, Ulu AC, Inal SA, Komur S, Seydaoglu G, et al. The relationship between brucellosis and vitamin D. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(02):176-82.
151. Solay AH, Kuşcu F, Tütüncü EE, Dede G, Gürbüz Y. Brucellosis; Difficulty of Diagnosis in Endemic Areas. *Journal of Contemporary Medicine*. 2023;13(2):282-7.
152. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatrics International*. 2009;51(1):114-9.
153. Dokuzoğuz B, Ergönül Ö, Baykam N, Esener H, Kılıç S, Çelikbaş A, et al. Characteristics of *B. melitensis* versus *B. abortus* bacteraemias. *Journal of infection*. 2005;50(1):41-5.
154. Kose S, Smits HL, Abdoel TH, Ozbel Y. Prevalence of *Brucella* antibodies in rural and suburban communities in three provinces of Turkey: need for improved diagnosis and prevention. *Journal of Infection*. 2006;53(5):308-14.
155. Dal T, Durmaz R, Ceylan A, Bacalan F, Karagoz A, Celebi B, et al. Molecular investigation of the transmission dynamics of brucellosis observed among children in the province of South-East Anatolia, Turkey. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2018;11(3).

156. Çaksen H, Arslan Ş, Öner AF, Cesur Y, Ceylan A, Ataş B, et al. Childhood brucellosis is still a severe problem in the eastern region of Turkey. *Tropical doctor*. 2002;32(2):91-2.
157. Zange S, Scholz HC. *Brucellosis: The Mediterranean Chameleon. Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals: Springer; 2023. p. 411-50.*
158. Yagupsky P. Preventing laboratory-acquired brucellosis in the era of MALDI-TOF technology and molecular tests: a narrative review. *Zoonotic Diseases*. 2022;2(4):172-82.
159. Parlak E, Alay H, Can FK, Parlak M, Koşan Z. An evaluation of mean platelet volume, sedimentation, and crp in brucellosis patients. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2019;10(4):479-83.
160. Alkan S, Demiray EKD, Sıddıkoğlu D, Akyüz HÖ. Kırsal kesimde yaşayan kişilerin Brusella infeksiyonu bulaş yolları hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *International Anatolia Academic Online Journal Health Sciences*. 2022;8(1):98-113.
161. Altun SK, Yiğın A, Gürbilek SE, Gürbüz S, Demirci M, Keskin O, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for Brucella specific antibody and real-time PCR for detecting Brucella spp. in milk and cheese in Şanlıurfa, Turkey. *Pak Vet J*. 2017;37(1):39-42.
162. Arslanpğlu T, Güllüce M, Özkan H, Adıgüzel A. PCR detection of Brucella abortus in cow milk samples collected from Erzurum, Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2013;43(4):501-8.

163. Turgut M, Turgut A, Koşar U. Spinal brucellosis: Turkish experience based on 452 cases published during the last century. *Acta neurochirurgica*. 2006;148:1033-44.
164. Kirk MD, Pires SM, Black RE, Caipo M, Crump JA, Devleesschauwer B, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 22 foodborne bacterial, protozoal, and viral diseases, 2010: a data synthesis. *PLoS medicine*. 2015;12(12):e1001921.
165. Musallam I, Abo-Shehada M, Hegazy Y, Holt H, Guitian F. Systematic review of brucellosis in the Middle East: disease frequency in ruminants and humans and risk factors for human infection. *Epidemiology & Infection*. 2016;144(4):671-85.
166. Akpınar O, Kılıç H. Bruselloz: 382 olgunun geriye dönük irdelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;3(3):108-13.
167. Moosazadeh M, Abedi G, Kheradmand M, Safiri S, Nikaeen R. Seasonal pattern of brucellosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. 2016.
168. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Çevik R, Saraç J, et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei medical journal*. 2003;44(1):33-44.
169. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(10):1407-12.
170. Gonen I, Sozen H, Kaya O, Unal O, Guloglu G, Akcam FZ. Brucellosis: evaluation of 201 cases in an endemic area of Mediterranean basin. *Acta Medica Mediterranea*. 2014;30:121-6.

171. Kader Ç, Yolcu S, Erbay A. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in brucellosis patients. Cumhuriyet Medical Journal. 2013;35(4):488-94.
172. Küçükbayrak A, Taş T, Tosun M, Aktaş G, Hakyemez İN, Mengeloğlu FZ, et al. Brusellozun seyrinde eritrosit parametreleri. Abant Medical Journal. 2013;2(1):36-9.
173. Okan DH, Gökmen Z, Seyit B, Yuksel K, Cevdet Z, Deniz A. Mean platelet volume in brucellosis: correlation between brucella standard serum agglutination test results, platelet count, and C-reactive protein. African health sciences. 2014;14(4):797-801.
174. Çiçek Y, Özcan N, Demir Y, Dayan S. Clinical, Laboratory, and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with Brucellosis: A Comprehensive Analysis. Dicle Tıp Dergisi. 2023;50(4):461-9.
175. Kaya S, Elaldi N, Deveci O, Eskazan AE, Bekcibasi M, Hosoglu S. Cytopenia in adult brucellosis patients. Indian Journal of Medical Research. 2018;147(1):73-80.
176. Yavuz S, Çil MK, Çelik Ü. Hepatobiliary involvement in patients with brucellosis. Cukurova Medical Journal. 2024;49(4):1075-81.
177. Kursun E, Turunc T, Demiroglu Y, Arslan H. Evaluation of four hundred and forty seven brucellosis cases. Internal Medicine. 2013;52(7):745-50.
178. Sümer B. Bruselloz Olgularının Klinik, Laboratuvar Bulguları, Tedavi Sonuçları ve Komplikasyon Oranlarının Retrospektif Analizi. Erzincan2021.

179. Pancarci B. Brucella seropozitif hastalarda serum antikor titreleri ile bazı yangısal ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
180. Sabancılar İ, Şahin İH, Mermutluoğlu Ç, Temiz H. Bruselloz Hastalarının D vitamini, Ferritin, Folik Asit ve Biyokimyasal Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2023;50(4):587-93.
181. Akar HH, Köse M. Enflamatuvar Biyobelirteçler.
182. Soyaltın UE, Demir B, Öner Ö, Demirci T, Ekinçi F, Akar H. Karaciger Enzim Yüksekliği ve Epigastrik Ağrıyla Kendini Gösteren Bruselloz: Üç Olgu Sunumu/Brucellosis Presenting with Elevated Liver Enzymes and Epigastric Pain: A Presentation of Three Cases. KLİMİK Dergisi. 2014;27(1):30.
183. Kara S, Aslan M, Volkan B, Özel M, Fettah A. Bruselloz tanılı 94 çocuk hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2016;17(2):60-5.
184. Yıldırım Ç, Akat EO, Taşbakan MI, Sipahi OR, Pullukçu H, Yamazhan T. Brucella Melitensis' in neden olduğu akut kolesistit ve granülomatöz hepatit olgusu. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2018;38(1):79-83.
185. Aydın Toprak T. Bruselloz Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi: 10 Yıllık Deneyim Ve Literatürün Gözden Geçirilmesi: Van Yüzüncüyıl Üniversitesi; 2022.
186. Çiçek Y. Bruselloz Tanılı Hastaların Klinik, Laboratuvar Ve Epidemiyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
187. Yıldırım N. Brusellozlu Olguların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi. Elazığ;2011.

