

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK BULGULARLA SEYREDEN BRUSELLOZ
HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ SONUÇLARI**

**Dr. Mahmut SÜNNETÇİOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ**

VAN-2009

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	44
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	55

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım ve Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği olan tez yöneticim ve anabilim dalı başkanım sayın Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ'e yardımları için teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince katkı ve desteğini esirgemeyen ve her zaman bizlere her konuda yardımcı olan bölümdeki hocam Doç.Dr.Mustafa KASIM KARAHOCAGİL'e teşekkür ederim. Dahiliye A.D. rotasyonum sırasında yardımlarından dolayı sayın, Prof. Dr. Reha ERKOÇ'a, sayın Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, sayın Prof. Dr. M. Kürşat TÜRKDOĞAN'a, sayın Uzm. Dr. Cengiz DEMİR ve anabilim dalının tüm öğretim üyeleri ve çalışanlarına, yine Pediatri A.D. rotasyonum sırasında yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e ve sayın Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN'e anabilim dalının tüm öğretim üyeleri ve çalışanlarına teşekkür ederim. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ ve mesai arkadaşlarına, Mikrobiyoloji Laboratuvarı asistan ve teknisyenlerine teşekkür ederim. Beraber asistanlık yaptığımız dönemlerde bana yardımcı olan sayın Uzm. Dr. Hasan KARSEN'e ve kliniğimizin asistan, hemşire ve personeline yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Manevi destekleriyle her zaman yanımda olan anne-babama ve ders çalışmamda bana yardımcı olan eşime teşekkür ederim.

Kısaltmalar:

C: Seftriakson

St: Streptomisin

R: Rifampisin

D: Doksisisiklin

TMP-SMZ: Trimetoprim sulfametoksazol

Ci: Ciprofloksasin

Mnl: Moonükleer

KK: Kırmızı küre

WBC: Beyaz küre

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

Plt:Trombosit

CRP: C reaktif protein

ESR:Eritrosit sedimentasyon hızı

Kİ: Kemik iliği

SAT: Standart aglütinasyon test

SM: Splenomegali

HM: Hepatomegali

HSM: Hepatosplenomegali

LA: Lenfadenopati

PT: Protrombin zamanı

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

1. GİRİŞ

Dünyada önemli halk sağlığı problemlerinden biri sayılan brusellozun etkeni olan brucella cinsi bakteriler fakültatif hücre içi bakterileridir. Bruselloz, brucella cinsi bakteriler tarafından oluşturulan; koyun, keçi, sığır ve domuz gibi hayvanların et, süt, diğer vücut ürünleri ve atıklarıyla insanlara bulaşan, tüm sistemleri tutabilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (Sözen, 2002).

Bruselloz, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, tarım ve hayvancılığın yaygın geçim kaynağı olduğu ülkemizde de hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle ülkemizin Güney Doğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgelerinde endemiktir. Tüm dünyada yıllık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir (Young, 2000).

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır ve birçok doku ile organı tutulabilir. En sık tutulan sistemler; lökomotor sistem, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, ürogenital sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, deri ve oküler sistemdir. Hastalar, brusellozun belirti ve bulguları özgün olmadığı için daha çok tutlan sistem bulguları ile presentre olurlar. Hematolojik sistem anormallikleri; anemi, lökopeni, lenfomonositoz, trombositopeni, hemolitik anemi, yaygın intravasküler koagülasyon, pansitopeni şeklinde seyredebilir ve hematolojik diğer hastalıklar ile karışabilir. Bu durumda klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi yanında kemik iliği biopsi ve yayma bulguları erken ve ayırıcı tanıda değerlidir.

Biz servisimizde yatan hematolojik bulgularla seyreden bruselloz olgularımızda kemik iliği biyopsisi ve kemik iliği aspirasyon materyalinden kültür ve smear yaparak, bu bulgularla seyreden olgularda kemik iliği bulgularını araştırmayı planladık.

Bu çalışmada, yöremizde önemli bir zoonoz olan bruselloz hastalarından hematolojik bulgular gelişen olgularımızın kemik iliği biopsi ve kemik iliği yayması bulgularını prospektif olarak inceleyerek, ayırıcı tanı, takip ve tedavi açısından önemini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Bruselloz; brucella grubu bakterilerle oluşan, temelde koyun, keçi, sığır, domuz v.b evcil hayvanlarda hastalık yapan, bunlardan çeşitli yollarla insanlara geçen, RES' de yerleşen kronik seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır (Sümerkan, 2002).

2.2. TARİH

Bruselloza benzer klinik durumlar; MÖ 450 yıllarında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir ve humma olarak tanımlanmıştır. Ancak Brusellozun ilk uygun tanımı 1860 yılında cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır. İngiliz ordusunda doktor olarak çalışan Sir David Bruce ilk kez 1887 yılında, Malta'da hastalıktan ölen İngiliz askerlerin dalak pulpasında hastalık etkenini izole etmiş ve küçük koklar şeklinde görüldüğünden, *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır (Sözen, 2002). 1897' de Hughes hastalığı Malta humması ve dalgalı humma olarak adlandırmış; yine aynı yıl Danimarkalı veteriner Bang, 1895 yılında sığırlardan düşük etkeni olarak *Bacillus abortus*'u izole etmeyi başarmıştır. Maltalı doktor olan Zammit, 1905 yılında hastalığın rezervuarının keçiler olduğunu ve hastalığın insanlara bulaşmasında taze keçi sütünün rol aldığını belirtmiştir (Sümerkan, 2002). 1911'de Schröder ve Cotton, 1912'de Smith ve Fabyan inek sütünden *B. abortus*'u izole etmişler; 1914'de de Traum domuzlardan *B. suis*'i izole etmiştir (Gotuzzo ve Celillo, 1992). Hastalık ilk olarak Malta adasında tesbit edildiğinden 'Malta Humması' veya 'Akdeniz Humması' olarak isimlendirilmiştir (Arda, 1987). Hastalığa, klinik gidişindeki tipik ateş trasesi nedeni ile "dalgalı humma" denmiştir. Ülkemizde bruselloz ilk kez 1915 yılında Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından tesbit edilmiş. Ülkemizde bu hastalık; *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı", hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de "mal hastalığı" gibi isimlerle de anılmaktadır (Sözen, 2002).

2.3. SINIFLANDIRMA

Brucella cinsinde bilinen altı tür vardır. *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis* ve *B. neotomae*. *B. ovis* ve *B. neotomae* dışındakiler insanlar için patojendir. Deniz memelilerinden izole edilen *B. maris* henüz sınıflandırmada yerini almamıştır. Her bir *Brucella* türünün de biyokimyasal ve fizyolojik özellikleriyle birbirlerinden ayrılabilen çeşitli biyotipleri vardır. *B. melitensis*'in 3 biyotipi, *B. abortus*'un 7 biyotipi, *B. suis*'in 5 biyotipi ve diğer türlerin ise birer biyotipleri vardır (Sümerkan, 2002). *Brucella* türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları için başlıca 4 ana test uygulanmaktadır. Bunlar CO₂ gereksinimi, hidrojen sülfür (H₂S) üretimi, bazik fuksin ve tiyonin boya ile inhibisyona duyarlılık ve monospesifik A,M ve R serumları ile aglütinasyondur (Erdenli, 2003). Filogenetik olarak *Brucella* cinsi; bakterilerin *Rhizobiaceae* grubuna aittir. Ayrıca *Proteobacteria* sınıfının α -2 alt sınıfında yer almaktadır ve bu sınıf ise *Bartonella*, *Rochalimaea*, *Ochrobacterium* ve *Agrobacterium* ile yakın ilişkilidir (Al Dahouk ve ark, 2003). DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları; bilinen 6 *Brucella* türü arasında % 90'dan fazla benzerliği ortaya koymaktadır.

2.4. Morfoloji ve boyanma özellikleri:

Brucella cinsi bakteriler; 0.6-1.5 mikrometre (μ m) boyunda ve 0.5-0.7 μ m eninde Gram negatif, hareketsiz, kokobasil ve çomak şeklindedirler (Chu ve Weyant, 2003). Genelde tek olarak, bazen ikili, kısa zincir halinde veya küçük gruplar halinde bulunabilirler. Kapsülsüz, sporsuz, hareketsiz ve zorunlu aeroplardır (Sümerkan, 2002). S şeklinde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Pasajlarla ve R koloni şekillerinde bu kapsüller kaybolur. Özellikle *B. abortus* ilk izolasyonunda % 5–10 CO₂'li ortama gereksinim duyar (Baysal, 1999). *Brucella* basilleri boyalarla kolay boyanırlar. Alkol ve aside rezistan değildirler. Ancak % 0.5 asetik asitin de içinde bulunduğu zayıf asitlerle dekolorizasyona dayanıklıdırlar. *Brucella* cinsinin tanısında, bu özelliğinden faydalanılarak ayırıcı boya teknikleri geliştirilmiştir.

2.5. Kültür ve Biyokimyasal zellikleri:

Brusella bakterileri organizmadan yeni ayrıldıklarında besiyerinde yavaş rerler. Brusella türleri intrasellüler yerleşimli olduklarından, beslenme mekanizmaları komplekstir. Bu yüzden bilhassa ilk izolasyonda kompleks besiyerlerinin kullanılması gerekir. Et zeti ve triptoz gibi kompleks peptonlu, glikoz ve tuz içeren besiyerlerinde iyi rerler. Jelozdaki kolonileri S şeklindedir.

Optimal reme ısısı 37 °C olmakla birlikte, 10–40 °C’de üreyebilir. İnkübasyondan 2–3 gün sonra kolonileri görülebilir. Ancak 4–5 gün sonra 2–3 mm büyüklüğe ulaşmaktadır. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, konveks, parlak koloniler oluşur. Kolonileri, hemoliz ve pigment yapmazlar (Baysal, 1999). remeleri aerobik ortamda gelişmekle beraber *B. abortus* mikroaerofildir. *B. abortus* ve *B. ovis* ilk izolasyonları için ek olarak % 5–10 CO₂’li ortama ihtiyaç duyarlar. Birkaç pasajdan sonra CO₂’siz normal aerop koşullarda remeye alışır. Özellikle serum, gliserin, glukoz konmuş besiyerleri ile yumurtalı besiyerinde rerler. Beyin-kalp infüzyon agar, karaciğer infüzyon agar, trypticase soy agar, tryptose agar, brusella agar, serum dekstroz agar, gliseroz dekstroz agar, potato infüzyon agar, üretilmeleri için kullanılabilir. İlk izolasyondan sonra buyyon ve jeloz gibi basit besiyerlerinde de üreyebilirler. Besiyerlerine biotin, pantotenik asit, tiamin, nikotinik asit, aminoasitler, magnezyum, eritritol eklenmesi üremeyi olumlu yönde etkiler (zsan, 1990, Arda ve ark, 1992). Eski kültürlerde oluşun R kolonileri, 6–7 günlük bir süre sonunda matlaşır ve ayrışmaya başlar. R koloni formları yassı, daha büyük çapta, mat ve granüllü bir yzeyeye sahiptirler. Ayrıca brusellaların antibiyotik ve kimyasal maddelerden etkilenmeleriyle L formları da meydana gelebilir. *B. ovis* ve *B. canis* ilk izolasyonlarından itibaren R şeklinde bulunurlar (Arda ve ark, 1992).

Karbonhidratlardan asit ve gaz yapmamakla birlikte glikozu az miktarda kullanırlar. Nitratları redükte ederler. Sütte hafif alkali reaksiyon yaparlar. Jelatini eritmez ve indol oluşturmazlar. Metil Red ve Voges-Proscauer testleri negatiftir. Katalaz pozitif ancak, oksidaz ve üreaz aktiviteleri değişkendir. H₂S miktarı ve süresi arasında farklar vardır. *B. suis* en uzun süre (3–5 gün) ve en fazla miktarda, *B. Abortus* ortalama süre (2 gün) ve miktarda, *B. melitensis* ise en az süre (1 gün) ve miktarda H₂S yaparlar (Bilgehan, 1996).

Brusellaları özgün olarak eriten bakteriyofajların kullanımı da hem genus hem de tür düzeyinde identifikasyon için yararlıdır. Brusella genusu genomik olarak birbirine çok yakın altı türe ayrılır: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae*. Son yıllarda bu genomik yakınlık nedeniyle taksonomik sınıflandırmanın değiştirilerek *B. melitensis*'in tek bir tür olarak kabul edilmesi ve diğer türlerin ise biovar olarak sınıflandırılması önerilmektedir. Brusella tür ve biovarlarının ayırımı CO₂ gereksinimi, H₂S üretimi, üreaz pozitifliği, boya duyarlılığı, monospesifik antiserumlarla olan aglütinasyon reaksiyonları gibi konvansiyonel metodlarla yapılabilir. İdentifikasyon ilk etapta morfoloji, kültür, metabolik ve serolojik özelliklerin incelenmesiyle elde edilir. Doğrulayıcı kanıt, atipik izolat olgularında olduğu gibi DNA pürin-pirimidin baz içeriği, DNA nükleotid dizisi (genellikle DNA-DNA hibridizasyonu ile), fenol-asetik asit-suda çözünen proteinlerin elektroforetik ayırım paternleri, sitokrom a ve c bandlarının absorpsiyonu ve brusella referans suşlarıyla ortak intrasellüler antijenlerin varlığının gösterilmesi ile olmaktadır. İnsan infeksiyonlarından en sık izole edilen üç türün; söz konusu olan bu boyalar varlığındaki üreme özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (Chu ve Weyant, 2003, Baysal, 1999).

Tablo 1: *Brucella* türlerinin boya varlığında üreme özellikleri

TÜR	Tiyonin	Bazik fuksin	Metil viyole	Pironin
<i>B.melitensis</i>	Ürer	Ürer	Ürer	Ürer
<i>B.abortus</i>	Üremez	Ürer	Ürer	Ürer
<i>B. suis</i>	Ürer	Üremez	Üremez	Üremez

2.6. GENETİK ÖZELLİKLERİ

Brusella bakterilerinde genetik transformasyon ve konjugasyonu gösterme çabaları şimdiye kadar başarısız kalmasına rağmen, yakın geçmişte transdüksiyonun bazı kanıtları bildirilmiştir. Antibiyotik direnci gibi, plazmidlerin varlığının indirek delili elde edilememiştir. Buna rağmen brusella kültürlerinin özelliklerinde genetik olarak saptanmış varyasyonları sık olarak gözlenebilmektedir. Bunlar S koloni fazından R koloni fazına kadar olan değişiklikleri, CO₂ ihtiyacının kaybı veya H₂S yapımının

kaybı, fajlar tarafından olan lizise bağı duyarlılıktaki değişiklikleri veya boya ve antibiyotiklere karşı direnci içermektedir (Corbel, 1991). DNA homoloji çalışmaları, brusella genusunun üyeleri ile benzer oranlarda guanin+sitozin'e sahip diğer mikroorganizmalar (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Agrobacterium tumefaciens*) ve fenotipik olarak benzer türler (*Francisella tularensis*, *Bordetella bronchiseptica*) ile homoloji göstermediğini göstermiştir. *Brusella* genusundaki mikroorganizmaların DNA polinükleotid sekansı belirgin benzerlikler göstermektedir. DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları ile bütün suşlar arasında %96±4 DNA ilişkisi gösterilmiştir (Corbel, 1991).

2.7. Antijenik Yapı:

Brusella bakterilerinin antijenik yapıları türlere göre farklılıklar göstermektedir. Bakterilerin ultrasantrifugasyon ya da dondurma-çözme işlemleri ile parçalanıp, elde edilen karışımın filtrasyonu sonucu ayrılan üst sıvı, bağışık seruma karşı immun elektroforeze tabi tutulduğunda 20'den fazla antijen-antikor reaksiyonunun varlığı görülür. Farklı suşlarla yapılan karşılaştırma çalışmaları, birçok *Brucella* antijeninin tüm suşlarda ortak olarak bulunduğunu; sadece somatik-LPS (lipopolisakkarit) antijenlerinin S tipinden olan ve olmayan suşlarda önemli farklılıklar gösterdiğini; dış membran proteinlerinin ise farklı türlerde değişik yapılarda olduklarını göstermiştir (Corbel, 1985). Major antijen olan LPS antijenleri hücre yüzeyinde yer aldıkları halde, protein antijenlerinin büyük kısmı hücre içinde bulunur.

2.7.1. Yüzey antijenleri:

Diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi *Brucella*'ların yüzey katmanları en içteki sitoplazma membranı ve bunu çevreleyen sert peptidoglikan tabaka, fosfolipidler, LPS ve proteinleri içeren bir dış membrandan ibarettir (Corbel, 1985). Hücre duvarı bakterinin stabilizasyonu için anatomik ve fonksiyonel bir bariyerdir, hastalık esnasında konak immunitesi ilk karşılaşılan kısımdır. *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*, A (abortus) ve M (melitensis) olarak isimlendirilen, ısıya dayanıklı, aglütinasyon reaksiyonlarından sorumlu yüzey antijenlerine sahiptirler. *B. abortus* ve *B. suis*'te A antijeni fazla, M antijeni az, *B. melitensis*'te ise M antijeni fazla, A antijeni az

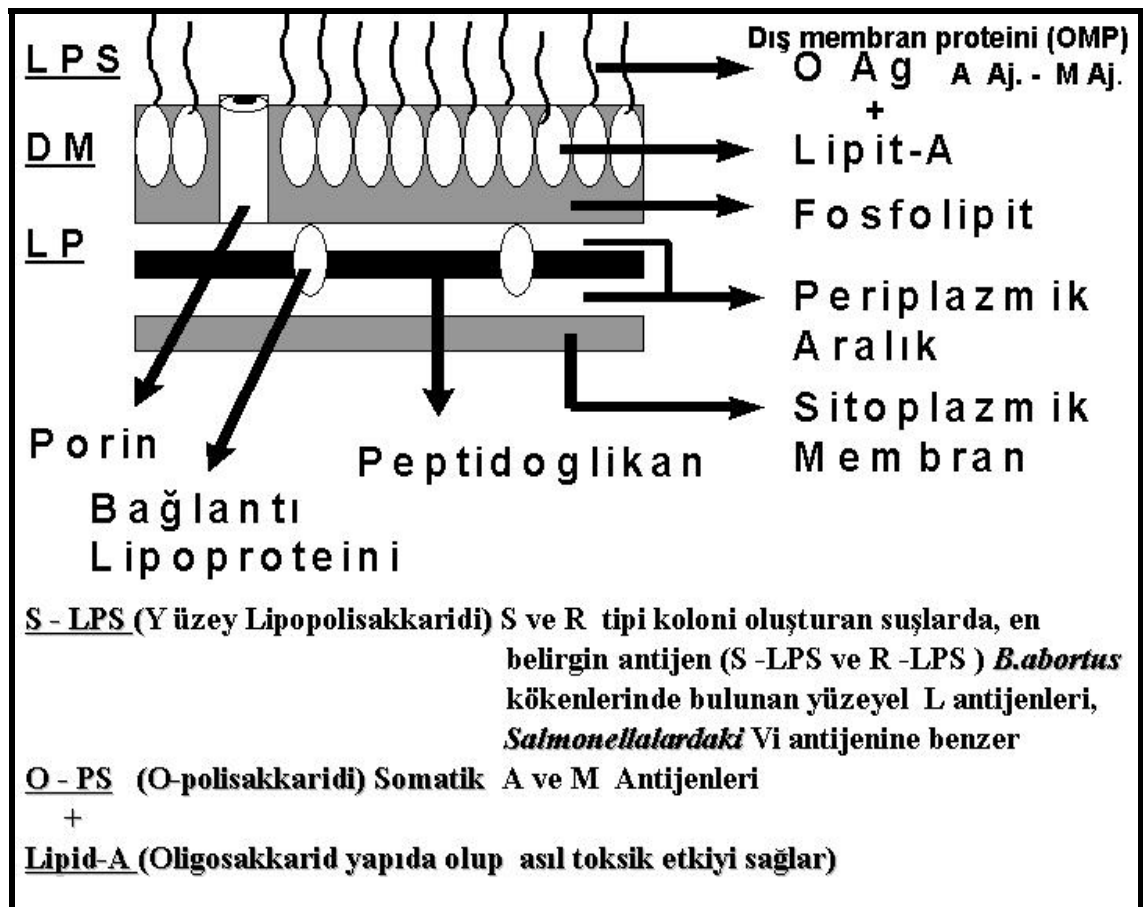
miktarlardadır. Bu miktarlar oran olarak ifade edildiğinde, *B. abortus* ve *B. suis*'te A'nın M'ye oranı 20/1 iken, *B. melitensis*'te bu oran 1/20'dir. Bu nedenle serolojik metodlar ile *B. melitensis*'i *B. abortus* ve *B. suis*'ten ayırmak mümkün olmakta, ancak *B. abortus*'u *B. suis*'ten ayırmak mümkün değildir. *Brucella*'ların ayrıca *Salmonella*'lardaki Vi antijenlerine benzer L antijenleri de gösterilmiştir. Daha çok *B. abortus* tiplerinde bulunmuş olan L antijeni, yeni izole edilen bakterilerde var olup, onların immun serumlarla aglutinasyonuna engel olmaktadır. Bu durum, serumların 100 °C'de yarım saat ısıtılması ile ortadan kalkar. *Brucella* cinsi bakteri antijenlerinin *Escherichia coli* O:116 ve O:157, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Francisella tularensis* ve *Vibrio cholera*, N grubu *Salmonella* türleri gibi bakteriler ile çapraz reaksiyon verdiği de saptanmıştır (Baysal, 1999). *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* türleri; major yüzey antijeni olarak, O zinciri içeren smooth lipopolisakkarit (S-LPS) taşıdıklarında S, O zinciri bulunmayan rough lipopolisakkarit (RLPS) varlığında ise R suşlar olarak ortaya çıkarlar. S-LPS en önemli virülans faktörüdür. S-LPS'nin yapısındaki O zinciri *Brucella* hücre yüzeyinin en önemli antijenik yapısını oluşturur. Ayrıca infekte vücutta antikor cevabı için immünodominant olup, günümüzde S koloni yapan *Brucella* suşları tarafından oluşturulan infeksiyonların serolojik tanısı için kullanılan testlerde major antijenik yapıdır (Cloekaert ve ark, 2002, Alen ve ark, 1998). Lipopolisakkaritlerin yanısıra, *Brucella*'nın dış membranı major dış membran proteinleri (Outer Membrane Proteins-OMPs) tarafından oluşturulur. OMP, sodyum dodesil sulfat (SDS) kullanılarak ayrıştırılabilir (Cloekaert ve ark, 2002, Vizcaino ve ark, 2001). Mikroorganizmaların yüzeyinde koruyucu özelliğe sahip iki immunojenik fraksiyon bulunmaktadır. Bunlar sodyum dodesil sulfat insolubl (SDS-I) hücre duvarı fraksiyonu ve sıcak tuzlu su (hot saline-HS) ekstraktıdır (Cloekaert A ve ark, 1995). *B. abortus*'un SDS-I fraksiyonu moleküler ağırlıkları 25–27 (Grup 3) ve 36–38 kDa (Grup 2) olan, ayrıca peptidoglikanla sıkıca bağlı iki büyük membran proteini tarafından oluşturulur. Grup 2 proteinleri porin proteinleri olarak adlandırılır (Sowa, 1991). *B. melitensis*'in SDS-I fraksiyonu yine peptidoglikanla sıkıca bağlı, 31–34 kDa (Grup 3) ağırlığında başka bir majör OMP içerir. Dış membran proteinlerinin immunojenik özellikleri zayıftır ve kendilerine karşı heterojen bir antikor cevabı oluşur. Bu türlerde asıl immunojenik cevap, S suşlarında SDS-I fraksiyon yapısının % 1'den daha azını oluşturan S-LPS tarafından sağlanır (Cloekaert A ve ark, 1995). *B. ovis* ve *B. canis* major yüzey antijeni olarak R-LPS taşıdıklarından dolayı R suşlarıdır, yüzeylerinde O zinciri taşımazlar. *B. ovis*'in HS ekstraktı antijenik özelliğe sahiptir (Jimenez ve ark, 1994). Bu ekstrat R-LPS

ve Grup 3 proteinlerinin daha baskın olduğu major membran proteinleri tarafından oluşturulur. Grup 3 proteinlerinden özellikle 31–34 kDa ağırlığında olanlar, *B. ovis* infeksiyonlarında kuvvetli bir antikor yanıtı oluştururlar (Bowden ve ark, 2000, Kittelberger ve ark, 1998). Son zamanlarda 25–27 kDa ağırlığındaki dış membran proteinlerinin *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'in virulansında rol oynadığı da gösterilmiştir. OMP 25 genlerinin uzaklaştırıldığı mutant suşlar aşılama çalışmalarında kullanılmaktadır (Edmonds ve ark, 2001).

2.7.2. Tanısal antijenler:

Tanısal testlerle ilgili çok az antijen, ciddi pürifikasyon çalışmalarının eksikliği nedeni ile moleküler düzeyde tanımlanabilmiştir. Standart testlerde (aglutinasyon, kompleman fiksasyon, rose bengal, ring testi) rol oynayan major antijen S-LPS'dir. İmmünodiffüzyon ve immünoelektroforez testlerinde kullanılan intrasellüler A2 antijeni bazı durumlarda infekte hayvanların aşılansız olanlardan ayırt edilmesinde kullanılabilir.

Şekil 1. Brusella hücre duvarı yapısı.



2.8. HASTALIĞIN İNSANLARA BULAŞMA YOLLARI

1) Kontamine et, süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması, tüm dünyada en sık karşılaşılan bulaşma yoludur (Cloeckaert ve ark, 2002). Çiğ süttten yapılan peynir, krema ve yağ en önemli enfeksiyon kaynaklarıdır (Arda, 1987). İnfeksiyonun yoğun olarak görüldüğü kırsal kesimlerde sütler kaynatılmamakta ve pastörize edilmemektedir. Sıcak yaz günlerinde hayvanlardan sağılan sütlere, hiçbir ısıtma muamelesi uygulanmadan peynir mayası ilave edilmekte veya merkezkaç esasına dayanan yağ makineleri yoluyla krema yağlar elde edilmektedir. Bakteri tereyağında 4 ay canlı kalabilir. Soğuk ortamda 2 aydan fazla bekletilen teneke peynirde daha önce bulunsa dahi canlı kalamazlar (Akdeniz ve ark, 1998).

2) İnfekte hayvanın doku, kan ve lenfasının veya infekte laboratuvar materyalinin, bütünlüğü bozulmuş deri, mukoza veya konjonktivaya teması ile bulaşma (Baldwin, 1996).

3) İnfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile bulaşma: Brusella cinsi mikroorganizmaların enfeksiyözitelerinin yüksek olması nedeniyle laboratuvar çalışanları için risklidir. Bu şekilde bulaşma mezbaha çalışanları ve kasaplarda da olabilir. Enfekte aerosollerin inhalasyon yoluyla bulaşmasıyla salgınlar meydana gelebilir (Baldwin, 1996).

4) Transplasental geçiş (Williams, 1989).

5) Cinsel yolla geçiş: Cinsel yolla geçiş kesin olarak bildirilmemesine rağmen, enfekte insanların semenlerinde brusella bakterileri üretilmiş olduğundan potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Thalhammer ve ark, 1998).

6) Akut enfeksiyon sırasında kan transfüzyonu ile geçiş.

7) Hasta hayvan dışkıının bulaştığı sebzelerin yenmesiyle oluşan geçiş.

2.9. PATOGENEZ

Bakterinin kuluçka süresi ortalama 2-3 haftadır. Bu süre, alınan bakteri sayısı ve vücuda giriş yoluna göre değişebilir. Bakterinin oral yoldan alımında mide asidinin yetersizliği bakterinin geçişini kolaylaştırır (Sümerkan, 2002). Brusella, intrasellüler yerleşim gösteren bir bakteridir. Fagositik hücrelerde uzun süre canlı kalabilirler

(Kılıçturgay, 1994). Hastalık semptomlarının olmadığı olgularda, brusella antikorlarının bulunması asemptomatik enfeksiyonu düşündürür. Girdiği yerde üreyen brusella bakterileri, lenf kanallarını izleyerek bölgesel lenf bezlerine gidip yerleşirler. Bölgesel lenf bezlerinden, ductus thoracicus yoluyla kana karışarak bakteriyemi meydana getirirler ve retiküloendotelyal sisteme (RES) tropizm göstererek organlara yayılırlar. Hematojen yayılımı, bakterilerin karaciğer, dalak, lenf nodları, kemik iliği, böbrekler gibi RES organlarına yerleşimi izler. Brusella, bu organlarda, abseleşebilen granülomatöz nodüller yapar. Histolojik olarak mononükleer hücre artması, fibrin eksüstasyonu, koagülasyon ve fibrozis izlenir (Bilgehan, 1993). Granülomlar, epitelioid dev hücrelerin bulunduğu santral nekroz ve periferik fibrozisten oluşur. Brusellalar, fakültatif intrasellüler patojenlerdir. Konağın fagositik hücrelerinde yaşar ve çoğalırlar. Brusella bakterilerinin, polimorfonükleer lökositlerin intrasellüler öldürme mekanizmalarından nasıl kurtulduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bakteri yüzey özelliklerinin, bakteriyi fagositik hücreler tarafından saptanmaktan kurtardığı görülmektedir.

Brusellanın intrasellüler yaşamını sağlayan faktörlerin şunlar olduğu düşünülmektedir: a) Nötrofillerin miyeloperoksidaz-H₂O₂ sistemlerini baskılayan adenin ve 5- guanozin monofosfat üretimi, b) Makrofajlardaki fagozom-lizozom füzyonunu inhibe eden maddeler, c) Oksidatif yıkıma karşı savunma yapan süperoksit dismutaz gibi enzimler. Brusella, yaşamını sürdürüp çoğalabileceği RES makrofajları tarafından da fagosit edilir. Dalakta organizmaların çoğalması, hücrel immünitenin uyarılmasında önemli görülmekte ve bakteriyel hücre duvarı endotoksini dalak için kuvvetli bir mitojendir. Brusellanın başlıca virulans faktörü S-LPS'dir. R tipi suşların genellikle virulansları azalmıştır ve normal serum tarafından öldürülmeye çok daha hassastırlar. Doğal olarak R tipi olan *B. canis* ve *B. ovis* gibi türlerin çok kısıtlı sayıda enfekte edebildikleri konakları vardır (Young, 2000). Geviş getiren hayvanların plasenta ve amniotik sıvılarında brusella için karbonhidrat kaynağı olan eritritol denilen bir madde izole edilmiştir. Gebe hayvanların brusellaya karşı duyarlı olmaları bu şekilde açıklanmaktadır. İnsan plasentasında ise eritritol bulunmaz (Chu ve Weyant, 2003, Madkour, 1998). Bu nedenle insanlarda bruselloza bağlı abortus riski diğer bakteriyel enfeksiyonların seyrinde görülebilecek abortus riskinden daha fazla değildir. Hastalığın seyrinde görülen vaskülit, eritema nodosum, glomerulonefrit, endokardit, artrit, hepatit ve çeşitli cilt döküntülerinin immün kompleks hastalığına bağlı olduğu sanılmaktadır (Gotuzzo ve Celillo, 1992). Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epitelioid

hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. Brusellozda karaciğer daima tutulmakla birlikte karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme her zaman fazla değildir (Gotuzzo ve Celillo, 1992). İntrasellüler mekanizmalarla öldürülemeyen bakterilerin üremesinin devam etmesi ile RES dokularında hücre proliferasyonuna bağlı hiperplazi ve organomegali gelişir. Enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde spesifik immünite ortaya çıkar ve makrofajlar aktive olur. (Young, 2000)

2.10. KONAK İMMÜNİTESİ

Brusellozda konağın immün cevabı humoral ve hücrel immün cevabın kombinasyonu şeklindedir. Humoral immünite reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hücrel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T-lenfositlerinden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. İmmün yanıtın başlamasını takiben, brusella protein antijenlerine karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşan granümatöz lezyonlar enfeksiyonun sınırlandırılmasında önemli rol oynar (Young, 2000). Bağışıklık sistemi mikroorganizmayla karşılaştığında 7–10 gün içinde IgM antikor cevabı, ardından 7–14 gün sonra IgG antikor cevabı meydana gelir. Daha sonra her iki immunoglobulin birlikte artar ve çoğunluğunu IgG oluşturur. İyileşme döneminde, IgG antikorları aylar içinde düşer; IgM antikorları ise enfeksiyondan sonra 1–2 yıl, bazen de yıllarca serumda düşük seviyede kalabilir. IgG antikor persistansı veya IgG titresinde ikinci bir artış, sırasıyla kronik enfeksiyon ve relapsı gösterir (Ariza ve ark, 1992, Pellicer ve ark, 1988).

2.11. KLİNİK

Bruselloz birçok organ ve sistemi tutabildiğinden geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Hastalığın klinik seyri konağın direncine, yaşına, etkenin türüne, virülansına ve uygun antimikrobiyal tedaviye kadar geçen süreye bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastalığın kuluçka süresi, bir haftadan birkaç aya kadar değişmekle birlikte, genelde 6–20 gün kadardır. Semptomların başlangıcı ani veya sinsi olabilir. Vakaların yaklaşık

yarısı ani, kalan yarısı sinsi başlangıçlıdır (Ertek, 2003). Bu sebeple, hastalar, septisemi şeklinde akut belirtilerle, subakut veya fokal odak belirtileri veya tüberküloza benzeyen kronik belirtilerle başvurabilirler (Gotuzzo ve Celillo, 1992). Semptomları nonspesifik olduğundan, hastalara yanlış teşhisler konabilir ve hekimler tarafından dikkate alınmayabilir (Young, 2000). Akut seyir ve periferik büyük eklemlerin (kalça, diz, dirsek, omuz, ayak bileği) tutulumu daha çok çocuk ve genç erişkin döneminde görülürken, kronik seyir ve spondilit, vertebral osteomyelit ve paravertebral abseler yaşlılarda daha sıktır. Titreme ile yükselen ateş, gece terlemesi, baş ağrısı, halsizlik, kilo kaybı ve eklem tutulumu olan kişilerde ilk akla gelmesi gereken hastalıklardandır. Semptomların süresine göre brusellozun temelde üç farklı klinik formu vardır (Ertek, 2003).

- 1-Akut bruselloz (semptomların başlamasından itibaren 8 haftadan kısa),
- 2-Subakut bruselloz, ondulan form (8 haftadan başlayıp 52 haftaya kadar süren),
- 3-Kronik bruselloz (hastalığın 1 yıldan uzun sürmesi).

2.11.1. Akut bruselloz:

Brusellozun tipik klinik formudur. Ateş, terleme, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı, miyalji ve sırt ağrısı gibi genel infeksiyon belirtileriyle başlar. Vakaların yarısında ani başlangıç görülür (Young, 2000). Semptomların başlamasından itibaren 8 haftaya kadar olan olgular akut olarak kabul edilirler. Hastalık tabloları, hafiften çok ağır seyirli toksik bir tabloya kadar değişik bir spektrum gösterebilir (Hall, 1991). Bu vakalarda tablo, özellikle geceleri 38-39 °C'ye ulaşan ateş, genel halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, bol terleme, eklem ağrıları ve adale ağrıları ile karakterizedir. Hastalığın ilk üç ve dört haftasında iştahsızlık, kabızlık ve kilo kaybına sık rastlanır. Akut başlayan ağır seyirli bruselloz, tıpkı bir sepsis tablosu gibi üşüme-titretilme ile yükselen ateş, terleme, yaygın vücut ve eklem ağrıları ile kendini gösterir. Buna karşılık hafif ve orta seyirli vakalarda influenzaya benzer, nonspesifik belirtiler mevcuttur. Bu vakaların, risk gruplarında oldukları bilinmiyorsa klinik olarak teşhis edilmeleri zordur (Hall, 1991). Akut vakalarda ateş ve terleme en sık görülen belirtilerdir (Dilmener, 1990, Bilgehan, 1996). Akut vakalarda en sık rastlanan fizik muayene bulguları; ateş, hepatosplenomegali ve LAP üzerine basmakla duyulan ağrıdır (Hall, 1991).

2.11.2. Subakut bruselloz:

Subakut formun klinik paterni çok değişken olduğundan, sebebi bilinmeyen ateş vakalarında akla gelmelidir. Akut form için tanımlanan semptomlar mevcuttur, fakat daha hafif seyirlidir (Gotuzzo ve Cellillo, 1992). Sekiz haftadan başlayıp 52 haftaya kadar (52 gün– 52 hafta) uzanan sürede yer alan olgular, subakut olarak kabul edilirler. Antibiyotikler bulunmadan önce en yaygın form subakut bruselloz idi. Bu vakaların % 90'ı çoğunlukla ilk 6 ay içinde spontan olarak iyileşmekteydi. Yetersiz antibiyotik olarak relaps meydana gelen veya yanlış teşhislerle hatalı antibiyotik verilen hastalar için subakut bruselloz tanımı kullanılmaktadır. Artrit, orşiepididimit, hematolojik tutulum ve göz tutulumuna akut formdan daha sık rastlanırken, hepatosplenomegali ve yüksek ateşe biraz daha az rastlanmaktadır. Subakut vakalarda en sık görülen belirtiler; yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrısı ile ondulan ateştir (Sözen, 1996).

2.11.3. Kronik bruselloz:

Şikâyetlerin 12 aydan daha fazla devam etmesi “kronik brusellozis” olarak adlandırılır. Kronikleşme 40 yaş üstündekilerde sık olup, çocuklarda çok nadir görülür (Geyik, 2003). Kronik vakaların % 85'i asemptomatik seyirlidir. Bu hastalar kontrol muayenesi sırasında patolojik bulgular tesbit edildiğinde ve bu patolojik bulguların sebepleri araştırıldığında ortaya çıkarılırlar (Dilmener, 1990). Kronik form hastaların % 10'unda görülür (Gürler, 1990). Semptomatik vakalarda bulgular genellikle nonspesifik olup halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, labilite, belli belirsiz etraf ağrıları ve baş ağrısı gibi depresyon belirtileri ön plandadır. Birçok hastada ateş hissi olmakla beraber, çoğu kez dereceyle ölçülen bir ateş tesbit edilemez. Bu kliniğiyle kronik bruselloz, kronik yorgunluk sendromuna benzer (Sözen, 1996). Fizik bulgular akut ve subakut vakalardaki kadar zengin değildir. Hepatik ve hematolojik komplikasyonlar nadirdir. Episklerit ve üveit gibi oküler komplikasyonlar ise daha siktir. Yine depresyon gibi psikiyatrik komplikasyonlar kronik vakalarda daha sık görülür (Dilmener, 1990).

2.12. RELAPS

Tedaviden sonra hastalığın semptom ve bulgularının tekrarlaması ve/veya tedaviden sonra yeni bir pozitif kan kültürü olması şeklinde tanımlanır. Relaps olguların % 10 kadarında görülmektedir. Relapsta klinik ve laboratuvar bulguları başlangıç hastalığından daha hafiftir. Relaps hızı kullanılan ilaçlara ve tedavi süresine göre değişir. Genel olarak kombinasyon tedavisi, monoterapiye göre relapsla daha az ilişkilidir. Antibiyotiğe dirençli suşlar bazen izole edilebilmesine rağmen relapsların çoğundan sorumlu değildir. Relapsın temel nedenleri arasında uzun tedavi süresinin tamamlanmasındaki başarısızlıklar ile cerrahi drenaj gerektiren lokalize infeksiyon odaklarının varlığı yer alır. Hemen hemen tüm relapslar antibiyotik tedavisinin tekrarlamasına cevap verirler (Ariza ve ark, 1995, De Rautlin ve ark, 1986)

2.16. KOMPLİKASYONLAR

Bruselloz sistemik bir infeksiyon hastalığıdır ve birçok doku ile organı tutulabilir. Hemen hemen her sistem tutulabilmekle beraber, en sık tutulan sistemler; hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, ürogenital sistem, lökomotor sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, deri ve oküler sistemdir (Ertek, 2003). İnsanlarda bruselloza neden olan türler arasında en sık akut ciddi hastalık tablosuna yol açan ve komplikasyonlara neden olan en virulan tür *B. melitensis*'tir. *B. abortus* orta derecede ılımlı sporadik olgulara neden olur. Komplikasyonlar daha nadirdir. *B. canis*'in neden olduğu infeksiyonların klinik seyri *B. abortus* infeksiyonuna benzer.

2.16.1. Osteoartiküler Komplikasyonlar

En sık görülen komplikasyonlar kemik ve eklemlerle ilgili komplikasyonlardır. Hastaların % 20-85'inde osteoartiküler şikâyetler eşlik eder. En çok *B. melitensis* infeksiyonları sonucunda ortaya çıkar. Periferik eklem tutulumu en sık diz, kalça, ayak bileği ve omuz eklemlerinde görülür. Monoartiküler veya poliartiküler olabilir. Spondilit, artrit, osteomyelit, bursit ve tenosinovit bildirilmiştir. Brusellozlu bazı hastalarda dolaşan immün komplekslere bağlı olarak oluşan reaktif spondiloartropati

meydana gelebilir. Osteoartiküler tutulumu olan hastaların % 80'inde sakroiliit veya spondilit vardır (Solera ve ark, 1999). Spondilit genellikle yaşlı hastalar arasında ve lomber bölgede sıktır, sakroiliit daha çok gençlerde görülür.

2.16.2. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Gastrointestinal sistem komplikasyonları brusellozlu hastaların % 70'inden fazlasında görülmektedir (Ablin ve ark, 1997). Hastalığın başlangıç döneminde iştahsızlık, karın ağrısı, kusma, ishal ya da kabızlık gibi semptomlar sıktır. Bruselloz sıklıkla karaciğeri tutar, % 30–90 oranında karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Karaciğer fonksiyon testleri hafifçe bozular. Hastaların % 15-60'ında yumuşak, hassas hepatomegali bulunur. Hepatik abse, akut kolesistit, ileit, kolit ve spontan peritonit, pankreatit ve mezenterik lenfadenite bağlı gelişen akut batın tabloları nadir de olsa bildirilmiştir (Jorens ve ark, 1991). *B. melitensis* neden olduğu infeksiyonlarda hepatik ve splenik abseler ve akut kolesistit, diğer etkenlerle oluşan infeksiyonlara göre daha sık oluşur. Brusella hepatitinin patolojik bulgularının spektrumu değişkendir. *B. abortus* infeksiyonu granülomlarla karakterizedir, sarkoidoza benzer. *B. melitensis* ile viral hepatite benzer şekilde diffüz inflamasyon, parankimde yama şeklinde nekroz odakları ve çevresinde mononükleer hücre birikimi görülür (Young, 2000, Sümerkan, 2002).

2.16.3. Genitoüriner Komplikasyonlar

Nadir görülen komplikasyonlardır. Brusellozlu erkeklerin % 2-10'unda orşit veya epididimoorşit oluşur ve genitoüriner sistemde rastlanan en sık komplikasyondur . Testisler ve epididim, plazma hücreleri ve lenfositlerle infiltredir. Seminifer tübüluslarda atrofi vardır. Bruselloza bağlı gelişen granümatöz orşit, akut veya kronik olarak genellikle tek taraflı şişlik şeklinde ortaya çıkar (Cesur ve ark, 2002). Literatürde brusellozla ilişkili olarak interstisyel nefrit, pyelonefrit, mezangiokapiller glomerülonefrit, IgA nefropatisi olguları bildirilmiştir. Gebe kadınlarda ilk trimesterde bu hastalığa bağlı olarak nadiren abortus görülür. Erken tanı ile tedavide başarı şansı yüksek olup infeksiyonun fetuse olan tehlikesi önlenmektedir (Young, 2000). Kadınlarda salpenjit, servisit ve pelvik abse nadiren de olsa görülmüştür. Ayrıca

literatürde brusellozun seksüel yolla geçişinin olduğunu düşündüren vakalar bildirilmiştir (Fenkci ve ark, 2003).

2.16.4. Nörobruselloz

Brusellozda Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu % 2–5 oranındadır ve endemik bölgelerde daha sık görülen komplikasyondur (Ertek, 2003). Brusellozun nöropsikiyatrik komplikasyonları; menenjit, meningoensefalit, ensefalit, meningovasküler komplikasyonlar, parankimatöz disfonksiyonlar, miyelit, parezi, parestezi, hemipleji, periferik nöropati/radikülopati, serebral veya serebellar abseler, Guillain-Barre sendromu, kranial sinir lezyonları, siyatik, miyozit, rabdomiyoliz, depresyon ve psikozdur. Hastalarda başağrısı, depresyon ve mental durgunluk hali daha sık görülür (Young, 2000, Madkour, 1998). Akut ve kronik menenjit en sık görülen SSS komplikasyonudur. Brucella menenjiti genellikle hastalığın başlangıcında görülür. Ancak sistemik brusellozlu bazı olgularda tedaviden 1 yıl sonra Brusella menenjiti geliştiği rapor edilmiştir. Literatürde izole intrakranial hipertansiyon olarak ortaya çıkan nörobruselloz vakaları da vardır (Shalev ve ark, 1994). Brucella menenjitinde BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) bulguları, kronik menenjit bulgularına benzer; basınç genellikle artmış, görünüm berrak, ksantokromik, bulanık veya kanlı olabilir. Hücre sayısı lenfosit ağırlıklı olarak artmış, protein miktarı artmış, glikoz değerleri hafif azalmış saptanır. BOS kültürü olgularının yarısından azında üreme gösterir. BOS'ta Brusella antikorlarının bulunması mümkündür ve çoğu kez teşhis için yeterlidir (Young, 2000). Kronik brusellozda psikiyatrik bozukluklar sıktır; depresyon, kronik yorgunluk, unutkanlık ve intihar girişimleri şeklindedir.

2.16.5. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Brusellozda kardiyak komplikasyonlar; endokardit, miyokardit, perikardit, aort kökü absesi, mikotik anevrizma, pulmoner anevrizmalı tromboflebit ve pulmoner embolidir (Young, 2000, Madkour, 1998). Endokardit olguların % 2'sinden azında görülür. Endemik bölgelerde bu oran % 7-10'a çıkabilir (Keles ve ark, 2001), Hastaların % 75'inde aort kapağı etkilenmiştir, mitral kapak tutulumu ise ikinci sıklıkta görülür. Hem doğal hem de prostetik kapaklarda tutulum olabilir. Perikardit, miyokardit,

mikotik aort anevrizması endokarditle komplike olabilir. Primer perikardit ve miyokardit nadiren görülen komplikasyonlardır. Endokardit az görülmesine karşın brusellozdan ölümlerin % 80'i bu komplikasyona bağlıdır. Özellikle *B. suis* infeksiyonlarında daha sık rastlanır. Sadece antibiyotik tedavisi ile başarıyla tedavi edilen endokardit vakaları olmakla birlikte, genellikle kombine medikal ve cerrahi tedavi gerekir. Tedavi görmeyen veya yetersiz tedavi gören vakalar ilerleyici kalp yetmezliği ile kaybedilirler (Young, 2000).

2.16.6. Pulmoner Komplikasyonlar

Brusellozlu hastaların yaklaşık % 15-25'inde solunum sistemi ile ilgili şikâyetler olmasına rağmen pnömoni ve plevral effüzyon olguların ancak % 0,3-1'inde bildirilmiştir (Pappas ve ark, 2003). Grip benzeri bir klinik veya kuru bir öksürüğün hâkim olduğu tablo en sık görülen klinik şekildir. Daha çok kontamine aerosollerin inhalasyonu veya bakterilerin akciğerlere bakteriyemi ile yayılımı sonucu ortaya çıkar. Çocuk yaş grubunda bu oranlar daha düşüktür. Bruselloz mezbaça çalışanlarına solunum yolu ile geçebilir. Respiratuvar trakt tutulumu basit bir soğuk algınlığını taklit eden tablodan bronşit, bronkopnömoni, tek ya da çoğul nodüller, akciğer absesi, miliyer lezyonlar, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyona kadar değişen şekillerde görülebilir (Young, 2000).

2.16.7. Kutanöz Komplikasyonlar

Deri lezyonları brusellozlu hastaların % 5-10'unda görülen çoğu geçici nonspesifik lezyonlardır. Raş, papül, ülser, eritema nodosum, peteşi, purpura, vaskülit, granümatöz cilt vaskülitisi şeklinde değişik lezyonlardır (Berger ve ark, 1981).

2.16.8. Oküler Komplikasyonlar

Üveit, optik nörit, papill ödem, korneal tutulum gibi çeşitli oküler komplikasyonlar brusellozlu olgularda bildirilmiştir. Üveit genellikle geç manifestasyondur. Noninfeksiyöz immün cevap olarak değerlendirilir, topikal ve

sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt verir. Endojen metastatik endoftalmit nadir olarak bildirilmiştir. Aköz humordan Brusella izole edilmiştir (Ertek, 2003).

2.16.9. Hematolojik Komplikasyonlar

Bruselloz, primer olarak lenforetiküler yapıları ve organları tutan bir hastalıktır. Lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir.

Daha sık görülen anemi ve lökopeni dışında nadiren pansitopeni trombositopeni, hemolitik anemi, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) görülebilir.

Hematolojik bozuklukların oluşmasında otoimmün mekanizmalar ve hipersplenizm rol oynayabilir. İmmün komplekslere bağlı ya da sepsis nedeniyle kemik iliği depresyonu sonucu hematolojik komplikasyonlar gelişir (Alp ve ark, 2001). Hipersplenizm, hemofagositoz, kemik iliğinde granülomlar tanımlanmıştır. Olguların % 75 inde kemik iliğinde granülomlar vardır. Hastalıkta dalak tutulumu gözlenebilir. Splenomegali, karaciğer ve dalak abseleri görülebilmektedir. *B. melitensis* olgularında diğer türlere göre daha fazla sıklıkta anemi, lökopeni, trombositopeni ve kemik iliğinin granülatöz tutulumu sonucunda pansitopeni görülebilmektedir. Olguların çoğunda trombositopeni geçici olup infeksiyonun kontrol altına alınması ile düzelir. Ciddi ve düzelmeyen trombositopeni için steroid tedavisi gerekebilir ve 2 aydan fazla süreyle kullanılmasına ihtiyaç duyulabilir. Yanıt yine yoksa splenektomi yapılabileceği bildirilmektedir. Anemi, immün hemoliz, kanama, hipersplenizm ve infeksiyona ikincil olarak demir metabolizmasındaki değişiklikler ile açıklanabilir (Crosby ve ark, 1984).

2.16.10. Diğer Komplikasyonlar

Tiroidit, adrenal yetmezlik ve uygunsuz Antidiüretik Hormon (ADH) salınımı, artroplasti ile ilişkili infeksiyon, fokal süpüratif yumuşak doku abseleri nadir görülen diğer komplikasyonlardır (Ertek, 2003, Madkour, 1998). Süpüratif brusella tiroidite bağlı sekonder kronik iltihabi değişiklikler yapar. Brusellanın sık görüldüğü bölgelerde tiroidde soğuk nodulu bulunan hastalarda brusella tanısı hatırlanmalıdır. Brusellozise endokrin bozukluklarla ilgili bilgiler sınırlıdır. Brusellozis sırasında oluşan asemptomatik hiponatremiyi açıklamaya yönelik yapılan, 270 hastanın adrenal ve tiroid

fonksiyonlarının ölçüldüğü bir çalışmada hastaların çoğunda uygunsuz antidiüretik sendromu bulunmuştur (Serter ve ark, 1991).

2.13. TANI

Hastalığın belirti ve bulguları özgün olmadığı için hastadan kapsamlı bir öykünün alınması önem taşımaktadır. Hastalığın erken ve uygun tanısı tedaviye erken başlanmasında önemlidir (Al Dahouk ve ark, 2003). Bruselloz tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesine dayanır. Rutin laboratuvar tetkiklerinde; lökosit sayısı normal olmakla birlikte, bazen lökopeni bazen de 10.000/mm³ün üzerinde lökositoz saptanabilir. Lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Anemi, lökopeni, lenfomonositoz, nadiren trombositopeni, hemolitik anemi, yaygın intravasküler koagülasyon, pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar gözlenmektedir. Sedimentasyon hızı ortalama olarak 35–40 mm/h'dir. Karaciğerde sık yerleşim gösterdiklerinden, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler saptanabilir. Hastanın yüksek ateşli olduğu dönemde idrarda febril albüminüri, ürobilinojen artışı görülebilir (Sümerkan, 2002).

2.13.1. Bruselloz tanısında incelenen örnekler:

Brusella kültürü yönünden incelenen örneklerin başında kan ve kemik iliği, daha az olarak da dalak ve karaciğer biyopsileri, abse, BOS, eklem, periton ve perikard sıvıları ve idrar örnekleri gelmektedir (Baysal, 1999). Kültür için alınan bakteriyolojik örnekler en geç 2 saat içerisinde uygun besiyerlerine ekilmelidir. Eğer bu süre içinde ekimlerin yapılması mümkün olamayacaksa, 4-10 °C'de korunması gerekmektedir (Yalaz ve ark, 2004). Serolojik çalışmalar amacıyla en sık alınan örnek ise serumdur. Akut dönemde serolojik çalışmalar için serum örneklerinin hastalığın başlangıcında; iyileşme döneminde ise akut dönemden 21 gün sonra alınması uygundur (Aktaş, 2003).

2.13.2. Bakteriyolojik Tanı

Brusellozda kesin tanı, etkenin izole edilmesi ile konulur. Sıklıkla kan ve kemik iliği kültürleri yapılmaktadır. Görülen komplikasyonlar, klinik seyir ve hastanın

durumuna göre idrar, eklem sıvısı, beyin omurilik sıvısı, lenf bezi ponksiyonu ile alınan sıvı, abse materyali, diğer vücut sıvıları ve dokuları da kültür için kullanılabilir. Sıvı, katı ve seçici besiyerleri kullanılır. Sıvı besiyerleri daha çok kan ve beyin omurilik sıvısı gibi materyallerin ekiminde kullanılır. Seçici besiyerleri ise özellikle kontamine örneklerden bakteri izolasyonunda kullanılır. İçlerine basitrasın, polimiksin B, sikloheksimid ve etil viyole gibi maddeler eklenerek diğer bakterilerin üremesi engellenmiş olur. İlk izolasyonlarda bakteriler yavaş ürediklerinden 30 gün bekletilmeden kültürler olumsuz diye atılmamalıdır. Ekimler çift yapılarak birisi % 10 CO₂'li ortamda, diğeri normal atmosfer koşullarına bırakılmalıdır. 2–3 günde bir, sıvı ortamlardan katı ortamlara pasajlar yapılarak, 37 °C'de bekletilip koloni oluşup oluşmadığı izlenir. Bu pasajlarda 2–3 hafta bekletilerek incelenir. Castaneda bifazik tekniği en çok kullanılan yöntem olup, 120 ml'lik dört köşe ilaç şişelerinde kullanılacak besiyerinin agarlı katı şekli yatık olarak, ayrıca 20–30 mL aynı besiyerinin sıvı şeklini bulunduracak şekilde hazırlanırlar. Ekim, sıvı kısma yapılır. 2–3 günde bir eğmek suretiyle katı besiyeri yüzeyine bulaştırılıp yine dik durumda 37 °C 'de bekletilerek koloni oluşması izlenir (Bilgehan, 1995). Kullanılan metot ve inkübasyon süresinin uzunluğuna bağlı olarak kanda izolasyon oranı % 15–70 arasında değişir. Kan kültürü *B. melitensis* için iyi bir duyarlılığa sahip iken, *B. abortus* ve *B. suis* için duyarlılığı düşüktür. Brusella bakterileri fakültatif intrasellüler patojen oldukları için, kemik iliği kültürleri, kan kültürüne göre daha yüksek sonuç verir. Gotuzzo ve ark. (Gotuzzo E ve Celillo, 1992), kan kültürü ile % 70 olan izolasyon oranını kemik iliği kültüründe % 92 bulmuşlardır. Antibiyotik alanlarda izolasyonlar kan kültüründe % 50, kemik iliği kültüründe % 90 olarak bulunmuştur. Antibiyotik almayanlarda ise kan kültüründe % 75, kemik iliğinde % 92,5 izolasyon temin etmişlerdir. Kandan izolasyonlar hastalığın subakut ve kronik formlarında düşerken, kemik iliği kültüründe yalnızca kronik formda düşmüştür. Ayrıca bakteriyel çoğalma kemik iliği kültürlerinde, kan kültürlerine nazaran daha çabuk olmuştur (Arnow SM ve Ormiste, 1984, Carlsson ve ark, 1976). Brusella izolasyonunda geleneksel kültür yönteminde 30–35 gün olan inkübasyon süresi otomatize kan kültürü sistemlerinde çok kısalmıştır. Çoğu klinik laboratuvar bugün hızlı izolasyon metodlarını (BACTEC, Du Pont, Isolator gibi) kullanmaktadır. Brusella izolasyon süresi santrifügasyon tekniği ve düşük konsantrasyonda bakteri saptayabilen diğer sistemlerle kısaltılabilir. BACTEC NR 660 sisteminde, inkübasyon süresi 7 gün ile sınırlandırıldığında, kesin tanı olguların % 78,8'ini yakalarken, süre 21 güne uzatıldığında, örneklerin tümünde üreme olduğu belirtilmiştir. BACTEC ve VITAL

sistemlerinin karşılaştırıldığı araştırmada da inkübasyon süresi 5 gün tutulduğunda, bruselloz olgularının % 52,9, % 82,4 ve % 11,8'i saptanırken bu süre 2 gün daha uzatıldığında bu oranlar % 76,5, % 94,1 ve % 47,1'e yükselmiştir. Mikroorganizma izole edildikten sonra çoğu klinik laboratuvar biyokimyasal reaksiyonlara dayalı hızlı identifikasyon sistemlerini kullanmaktadır. Ancak bazı identifikasyon kitlerinde brusella panelinin olmadığı unutulmamalıdır. Bu nedenle *Moraxella* veya *Haemophilus* türleri olarak yanlış tanımlanabilmektedir (Gültekin, 1998, Roiz, 1998).

2.13.3. Moleküler Yöntemlerle Brucella DNA'sının Aranması

Brusellozun tanısında 1990 yılından itibaren kullanılmakta olan PCR; duyarlılığının yüksek olması, hızlı olması, herhangi bir vücut dokusunda uygulanabilmesi ve bulaştıktan 10 gün sonra bile pozitif sonuç vermesi açısından önemli bir gelişme olmuştur. Değişik hedef genler, primer çiftleri, PCR teknikleri ve ekstraksiyon yöntemleri hem hayvan hem de insan brusella infeksiyonlarının tespitinde de kullanılmaktadır (Pappas ve ark, 2005, Navarro ve ark, 2004). İnsan brusellozunun tanısında PCR, kan kültürlerinden daha duyarlı ve serolojik testlerden daha spesifiktir (Navarro ve ark, 2002).

2.13.4. Serolojik Tanı

Brusellozun tanısında etkenin izolasyonu ve identifikasyonunun değerli olmasına karşın, etken izolasyonunun uzun süre alması ve özellikle kronik olgularda sıklıkla olumsuz sonuçlar vermesi nedeniyle serolojik testler daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testlerin duyarlılığı % 65–95 dolaylarındadır (Gültekin, 1998). Serolojik testler her hastanın özgül antikor durumunu göstermektedir. Yaygın olarak şu dört test kullanılmaktadır: Standart tüp aglütinasyon testi (SAT), 2-Merkaptoetanollü tüp aglütinasyon testi (2-ME test), Coombs antihuman globulin testi ve kompleman fiksasyon testi (CFT). Akut brusellozlu birçok hastada bu dört testin tümünde pozitif reaksiyon görülür. Genellikle ilk pozitifleşen test, serum aglütinasyon testidir. Nadiren Coombs antiglobulin testi ve kompleman fiksasyon testi, aglütinasyon testinden önce pozitifleşebilir. Ender olarak bakteriyolojik olarak doğrulanmış infeksiyonu olan hastalarda bile tüm serolojik testler negatif kalabilir.

2.14. TEDAVİ

Tedavi; destek tedavisi, istirahat, antimikrobiyal ve semptomatik tedavi olmak üzere dört bölümde ele alınabilir. Brusella bakterileri RES organlarına ve fagositoz yapan hücrelere yerleşip çoğaldıkları için, antikor ve antibiyotiklerin etkilerinden korunurlar. Bu sebeple hücre içine penetre olabilen antimikrobik ajanlar kullanılmalı ve nüksün önlenmesi amacıyla tedavi süresi uzun tutulmalıdır. Ateş düşene kadar yatak istirahati gerekir. Akut, ağır seyirli hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Lökomotor sistem tutulumu gösteren hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması semptomatik rahatlama sağlar (Young, 2000). Özellikle ağır seyirli vakalarda bozulan sıvı-elektrolit dengesi mutlaka korunmalı, malnütrisyon durumlarında protein, enerji ve vitamin gereksinimleri karşılanmalıdır. Destek tedavisi, antimikrobik tedaviye cevabı kolaylaştırır ve iyileşmeyi hızlandırır. Brusella bakterilerine invitro etkili antibiyotikler: Tetrasiklinler, beta laktamlar, aminoglikozitler, kloramfenikol, eritromisin, trimetoprim-sulfometoksazol (TMPSMZ), rifampisin ve florokinolonlardır (Young, 2000). İnvitro etkili olmalarına karşılık penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler tedavide etkisizdir; bu nedenle kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğu gösterilmiştir (Özsüt, 1990). Bruselloz tedavisinde kullanılacak antibiyotikler invitro etki yanında, mikroorganizmanın hücre içi yerleşimli olması sebebiyle, yeterli hücre içi konsantrasyona da ulaşmalıdır. Mikroorganizmanın hücre içi yerleşimi, tedavi etkinliği açısından bir problem teşkil etmektedir (Rubinstein, 1996). Tedavide tek antibiyotik kullanımı, tedavide yetersizlik, yüksek nüks oranı ve potansiyel direnç gelişim sebebiyle terkedilmiştir (Madkour, 1998). Brusellozda tedavi protokolunun nasıl olacağı uzun yıllardan beri tartışılmaktadır. 1953 yılından beri tetrasiklin-streptomisin kombinasyonu kullanılmaktaydı. Daha sonraları çok değişik tedavi protokolleri denenmiş, ancak kombinasyonlar arasında bariz bir üstünlük tesbit edilememiştir (Ayaz ve ark, 1992). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1981 yılında bruselloz tedavisinin, tetrasiklin 2 g/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) 6 hafta + streptomisin 1 gr/gün, IM. (total 20 gr olacak şekilde) 3 hafta süreyle kullanılmasını önermişken (Gotuzzo ve Celillo, 1992); 1986 yılında bruselloz tedavisinde, etkinliği ve kullanım kolaylığı sebebiyle, 6 hafta süreyle oral doksisisiklin (200 mg/gün, 2x1) ve rifampisin (600–900

mg/gün, tek doz) kombinasyonunun kullanılmasını tavsiye etmiştir (Özsüt, 1990, Hall, 1990). Akut bruselloz vakalarında levamizolun tek başına kullanımında nüks oranı % 53 gibi kabul edilemeyecek bir oranda bulunmuştur. Bir immunmodülatör olan levamizolun, kronik bruselloz tedavisinde antibiyotiklerle kombinasyonu ise ümit verici bulunmuştur. 2003 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise kronik brusellozlu hastalarda levamizol antibiyotiklerle kombine kullanıldığında sadece antibiyotik verilen gruba göre etkinlikte bariz bir artış olduğu gösterilmiştir (Irmak ve ark, 2003). Levamizol'un bu etkisi, muhtemelen hem T-hücre fonksiyonunu, hem de monosit fagositozunu arttırmasıyla ilişkilidir (Özsüt, 1990). Bir çalışmada da, makrofaj aktivitesini arttıran kumarin'in kronik bruselloz tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (Gotuzzo ve Celillo, 1992).

2.15. BRUSELLOZDA KORUNMA VE KONTROL

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

2.15.1. Koruyucu tedbirler:

1. Halk çiğ ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmemesi konusunda eğitilmelidir.

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

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

4. Çiftlik hayvanları arasında serolojik testler ile inek sütünde ELISA ya da ring testi ile hastalığın araştırılması, infekte hayvanların ayrılması gereklidir. Domuzlar arasında infeksiyon varsa genellikle hayvanın öldürülmesi gerekir. İnfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, genç keçi ve koyunların *B. melitensis* canlı attenüe Rev-1 suşu ile, sığırların ise *B. abortus* 19 suşu ile aşılması önem taşır.

Ancak bu aşılama programının bir kaç yıl boyunca sürdürülmesi gereklidir. Domuzlar için henüz bir aşı geliştirilememiştir.

5. Etkinliği klinik çalışmalar ile desteklenmemesine karşın, 19 suşu ya da Rev-1 suşu aşılarda kazara temas eden bireylere doksisisiklin 100 mg oral günde iki kez ile kombine olarak, rifampin 600-900 mg günde tek doz 21 gün süreyle verilmelidir; konjonktival inokülasyonlar için profilaksi 4-6 hafta sürdürülmelidir.

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

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

2.15.2. Hasta ve Temas Ettiği Yakın Çevresinin Kontrolü:

1. Hastalık ülke içi bildirim zorunlu bir hastalıktır; yerel sağlık müdürlüğüne bildirim yapılmalıdır.

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

3. Pürülan akıntılar dezenfekte edilmelidir.

4. Karantina gerekli değildir.

5. Temas edenlere aşı gerekmez.

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

7. Spesifik tedavi uygulanmalıdır.

2.15.3. Epidemik Önlemler:

İnfeksiyonun yayılmasında en önemli araç olan infekte hayvanlardan elde edilen çiğ süt ya da süt ürünleri, özellikle peynir gibi maddeler araştırılmalıdır. Suçlanan şüpheli ürünler toplanmalı; üretimi durdurulmalı ve pastörizasyondan emin olmadan dağıtım yapılmamalıdır. Uluslararası ticaret ve taşımacılıkta evcil hayvanlar ve hayvansal ürünlerin kontrolü gereklidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2006–2009 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniği, Biyokimya laboratuvarı, Hematoloji laboratuvarı, Mikrobiyoloji laboratuvarı ve patoloji laboratuvarından yapıldı. Brusella tanısıyla yatırılan 30 hastada prospektif olarak hematolojik anormallikler araştırıldı.

Geliş şikayetleri ve fizik muayene bulgularıyla bruselloz düşünülen hastaların tüp serolojisi, kan kültürleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-Reaktif Protein (CRP), periferik kan yayması ve tam hematolojik değerlendirme için kan örnekleri alındı. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiel tromboplastin zamanı (APTT) ve fibrinojen gibi kuagülasyon parametreleri ölçüldü. *Brucella abortus* antijeni olarak Cromatest ticari kiti (Krickbacker Laboratories, Barcelona, Spain) kullanıldı. Coombs testi için antihuman gammaglobulin serumu (Tulip Diagnostics (p) Ltd. Gitanjali-Tulip Block, Dr. A.A. hemokültür şişeleri (Bactec, Becton Dickinson, USA) kullanıldı. Hastalardan alınan kanlar 2000 rpm/dakika hızında 5–10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar mikrotelaterde 1/40, 1/80, 1/160,...1/10240 titrelerde dilüe edildi. Dilüsyon kutucuklarına 100 µl antijen eklendi. Oda ısısında 16–24 saat bekletilip okundu. Negatif sonuçlanan kutucuklar üzerine birer damla Coombs antijeni eklenerek 24 saat daha bekletilip yeniden değerlendirildi. 1/160 ve üzeri titre pozitif olarak kabul edildi. Hematolojik incelemeler için kemik iliği biopsisi ve kemik iliği aspirasyon yayması yapıldı. Sonuçlar normal değerlerin dışında çıktığı zaman 2–4 günde bir hematolojik testler tekrarlandı.

Hematokrit ölçümü için bir coulter LH 780 Analyzer 24 parametre hemogram cihazı kullanıldı. Kadınlarda 12 gr/dl, erkeklerde 13 gr/dl'nin altında hemoglobin değerleri varlığında anemi, her iki cinsiyette beyaz küre sayısının 4000 /mm³ altında olması lökopeni ve trombosit sayısının 135.000 /mm³ altında olması trombositopeni olarak tanımlandı. Anemi, lökopeni, trombositopeni, bisitopeni veya pansitopeni tespit edilen hastaların pelvis kemiğinin spina iliaka anterior posterior bölgesinden kemik iliği biopsisi ve aspirasyon kültürü yapıldı. Alınan 8cc kemik iliği aspirasyonu 1 adet kan kültür şişesine konuldu. Aspirasyon materyalinden arta kalan kısım lam üstüne yayılarak ve Wright boyasıyla boyandı. Daha sonra kemik iliği biopsisi alındı ve

alınan materyal lam üstünde döndürülerek imprint yayması elde edildi ve formalin içindeki biyopsi materyali ile birlikte patoloji laboratuvarına gönderildi.

4.BULGULAR:

Çalışmamıza toplam 30 hasta alındı. Hastaların 23'ü kadın 7'si erkek'idi. Yaş ortalaması $35 \pm 16,6$, yaş aralığı 17–73 idi (Tablo 1). Kadın hastaların 20'si (% 66) ev hanımı, erkek hastaların % 71'i çiftçi ya da hayvan bakıcısı idi. Hastaların hepsinde pastörize edilmemiş süt tüketme hikâyesi ve/veya taze peynir yeme hikâyesi vardı. 6 hastada (% 20) brusella açısından pozitif aile hikâyesi mevcuttu.

Hastalarda görülen başlıca belirtiler; % 90 yorgunluk-halsizlik, % 86 iştahsızlık, % 80 ateş, % 80 gece terlemesi, % 70 artralji, % 50 baş ağrısı, % 40 kilo kaybı ve % 30 sırt ağrısı idi. Fizik muayene bulgularında % 16 splenomegali, % 23 lenfadenopati ve % 20 hepatosplenomegali vardı (Tablo 1).

Hastalarımızda ortalama hemogram değerleri sırası ile: Hemoglobin (Hb) $10,1 \pm 1,9$ g/dl (6,4–15), hematokrit (Htc) % $30,8 \pm 5,1$ (19,5–44), lökosit $4,8 \pm 4,1 / \text{mm}^3$ (0,5–10) ve trombosit sayısı $208,3 \pm 168,9 / \text{mm}^3$ (7–813) idi. Hastaların 23'ünde (% 76) anemi, 16'sında (% 53) lökopeni, 12'sinde (% 40) trombositopeni ve 5 (% 16) hastada pansitopeni mevcuttu (Tablo 2).

SAT hastaların tamamında pozitif bulundu. Hastalarımızın 19'unda (% 63) ESR yüksekti (> 20 mm/saat). Kan kültürü ve Kİ kültürü, biopsi ve aspirasyon yayması için örnekler bütün hastalardan alındı. Hastaların % 50'sinde Kİ kültürlerinde, % 9'unda kan kültüründe üreme oldu (Tablo 3).

Yapılan Kİ aspirasyon yaymasında görülen bulgular; Hastaların 3'ünde (% 10) plazma hücrelerinde artış, 9'unda (% 30) granülositer seride azalma, 8'inde (% 26) hemofagositik histiyosit, 4'ünde (% 13) granülositer seride artma, 8'inde (% 26) megakaryositlerde artış, 8'inde (% 26) Kİ süpresyonu, 4'ünde (% 13) hiperselüler Kİ, 8'inde (% 26) eritroid seride azalma, 2'sinde (% 6) eritroid seride artma, 3'ünde (% 10) megakaryositer seride azalma ve 1 (% 3) hastada lenfositlerde artış idi. (Tablo 4).

Yapılan Kİ biopsisinde görülen bulgular; Hastaların 4'ünde (% 13) hiperselülarite, 5'inde (% 16) hiposelülarite, 7'sinde (% 23) granülositer seride azalma, 6'sında (% 20) retikülin lif artışı, 2'sinde (% 6) lenfositlerde artış ve 3 (% 9) hastada fokal lenfositik infiltrasyon mevcuttu. Hastalarımızın 3'ünde (% 9) bruselloz ile uyumlu mikrogranülom içeren yapılar vardı. Hastaların 14'ünde (% 46) demir depolarında

azalma, 12'sinde (% 40) megakaryositlerde artış ve 7'sinde (% 23) eritroid seride azalma vardı (Tablo 5).

Hastalara verilen ortalama antibiyotik tedavi süresi $7,8 \pm 2,8$ hafta idi. En düşük süre 6 hafta, en yüksek süre ise 12 hafta idi. Verilen antibiyotik tedavisinden sonra tam düzelme, anemide ortalama $17 \pm 4,3$ günde, lökopenide ortalama $12 \pm 1,6$ günde ve trombositopeni ise $11,5 \pm 2,1$ günde görüldü (Tablo 6).

Hastalarımızın 19'una (% 63) rifampisin 1x600 mg/gün + doksisiklin 2x100 mg/gün tedavisi en az 6 hafta, gerektiğinde 12 haftaya kadar oral uygulandı. Hastalarımızın 8'ine (% 26) streptomisin 1x1 gr + rifampisin 1x600 mg/gün + doksisiklin 2x100 mg/gün tedavisi uygulandı. 2 olguda (% 6) TMP-SXT 2x1 (160/800 mg) mg/gün + rifampisin 1x600 mg/gün tedavisi ve 1 hastamıza streptomisin 1x1 gr + doksisiklin 2x100 mg/gün tedavisi verildi. Streptomisin toplam 14 gün I.M. olarak verildi. Hastalarımızın 3'ünde (% 10) karaciğer enzimleri yükseldiği için rifampisin yerine siprofloksasin 2x500 mg eklendi. Hastalarımızın tamamı şifa ile taburcu oldu. Hastalarımızda tedaviyi kesmeyi gerektirecek major bir yan etki görülmedi.

Tablo:1 Yaş, cinsiyet, klinik belirti, bulgular ve risk faktörleri

N	Olg	Yaş	Cins	Şikâyet	Risk Faktörleri	FM
1	Z.A.	70	E	Halsizlik,yorgunluk, ateş, gece terlemesi, baş ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, hayvan bakıcılığı	-
2	H.İ.	64	K	Halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	SM LA
3	F.Y.	17	K	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, karın ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	HSM
4	Z.G.	17	K	İştahsızlık,ateş, gece terlemesi, artralji	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, hayvan bakıcılığı	HM
5	A.E.	20	E	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, ateş,gece terlemesi, artralji, baş ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	HSM
6	H.P.	18	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık,ateş, gece terlemesi, karın ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	HSM
7	Z.T.	27	K	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, hayvan bakıcılığı	HM
8	M.A	28	K	İştahsızlık,ateş, gece terlemesi, artralji, baş ağrısı, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	-
9	A.Ö.	23	K	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık,ateş, gece terlemesi, artralji, baş ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	LA
10	R.K.	48	K	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, hayvan bakıcılığı	-
11	N.V.	23	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	-
12	H.G	25	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji, baş ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, hayvan bakıcılığı	-
13	K.T.	27	K	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	LA
14	H.V.	30	K	İştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji, kilo kaybı, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi var hayvan bakıcılığı	LA
15	H.B.	32	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, artralji, baş ağrısı, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	-
16	İ.A.	56	E	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, baş ve sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, çiftçi	SM
17	A.Y.	30	K	halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, artralji, baş ağrısı, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	-
18	G.A.	32	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	HM LA
19	A.A.	34	E	Halsizlik,yorgunluk, , iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji, baş ve karın ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi , çiftçi	HSM
20	Ç.Ç.	34	K	Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık,ateş, gece terlemesi, zayıfl, eklem ve karın ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, hayvan bakıcılığı	HSM
21	H.İ.	63	K	Halsizlik,yorgunluk, , iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	SM
22	C.Ü.	17	K	Halsizlik,yorgunluk, ateş, gece terlemesi, baş ağrısı, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	LA
23	H.U.	73	K	halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, artralji, baş ağrısı, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	-
24	S.A.	26	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, artralji	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	HM
25	N.U.	50	K	Halsizlik,yorgunluk, ateş, gece terlemesi, artralji, kilo kaybı, baş-sırt-karın ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi var hayvan bakıcılığı	HSM
26	G.B.	38	K	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	HM
27	Ö.Y.	24	E	Halsizlik,yorgunluk, iştahsızlık, artralji, baş ağrısı, kilo kaybı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, çiftçi	HM
28	R.B.	17	E	Halsizlik,yorgunluk, ateş, gece terlemesi artralji, iştahsızlık	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	SM LA
29	A.M	39	K	Halsizlik,yorgunluk, artralji, baş ağrısı, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi	-
30	D.Y.	48	E	Halsizlik,yorgunluk, ateş, gece terlemesi, artralji, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı	Süt ve taze peynir yeme hikayesi, çiftçi	SM

Tablo: 2 Olgularının hemogram bulguları

No	Olgu	Hb gr/dl	Htc %	Plt mm ³	WBC mm ³	Nötrofil %	Lenfosit %	Monosit %
1	Z.A.	11	33	130	8.4	32.2	65	1.8
2	H.İ.	12	35	66	1.3	63.4	31.7	4.2
3	F.Y.	12.5	36.4	7	0.5	57.5	39	3.2
4	Z.G.	8.2	25	490	6.3	29	54	4.2
5	A.E.	15	44	116	3.1	29	63	6.4
6	H.P.	8.2	25.4	393	2.6	33.5	56.2	9.4
7	Z.T.	10	31	151	2.4	41	49.5	5.6
8	M.A.	10	30.8	102	3.2	27.4	64.8	7.4
9	A.Ö.	9.3	28.5	229	2.7	31.7	60.9	6.2
10	R.K.	6.4	21	205	2	40	47	10
11	N.V.	9.5	27.9	363	4.6	49	43	6.1
12	H.G.	9.6	29	415	3.9	52.8	41.7	4.4
13	K.T.	9.5	27.9	160	4.3	56	30.6	12
14	H.V.	9	27.7	813	7.2	64	28	7
15	H.B.	10.2	35	296	7.5	49	45	4
16	İ.A.	12	34.4	55	1.8	43	51.8	4.3
17	A.Y.	10.6	31	137	4.4	29	68	3
18	G.A.	10.4	30.2	178	2.6	51.8	43	4.8
19	A.A.	11.5	34	76	2.3	60.8	35	3.3
20	Ç.Ç.	12	33.7	227	2.7	59	29	8.4
21	H.İ.	10.5	30.8	261	4.5	50.2	42	6.6
22	C.Ü.	7.6	31	18	7.6	59.3	32	7
23	H.U.	10	39.4	329	6.7	49.8	42	5.8
24	S.A.	9.8	29	263	1.3	37.5	55	6.6
25	N.U.	12.4	36	23	3.7	38.8	48	10
26	G.B.	12.8	38	112	7.3	44	50	1.8
27	Ö.Y.	6.8	19.5	213	6.9	46.6	40	13
28	R.B.	9.2	27.4	66	1.9	54	43	1.2
29	A.M.	10	30	257	2.9	63	31.6	4.8
30	D.Y.	7.7	23.8	100	10	87	8.7	3.7

Tablo:3 Olguların tam ile ilgili laboratuvar bulguları

No	Olgu	SAT	CRP	ESR	Kan Kültürü	Kİ Kültürü
1	Z.A.	1/640	22	40	Negatif	Negatif
2	H.A.	1/320	88	18	Negatif	Negatif
3	F.Y.	1/1280	132	16	Negatif	Pozitif
4	Z.G.	1/1280	3.2	32	Negatif	Negatif
5	A.E.	1/640	66	12	Negatif	Negatif
6	H.P.	1/1280	22	30	Negatif	Pozitif
7	Z.T.	1/1280	16	24	Pozitif	Pozitif
8	M.A.	1/640	21	12	Negatif	Pozitif
9	A.Ö.	1/10240	31	24	Negatif	Pozitif
10	R.K.	1/1280	3	40	Negatif	Negatif
11	N.V.	1/640	105	78	Pozitif	Pozitif
12	H.G.	1/640	16	10	Negatif	Pozitif
13	K.T.	1/1280	43	50	Negatif	Negatif
14	H.V.	1/320	109	75	Negatif	Pozitif
15	H.B.	1/1280	6.2	36	Negatif	Negatif
16	İ.A.	1/1280	27	54	Negatif	Pozitif
17	A.Y.	1/320	14	16	Negatif	Pozitif
18	G.A.	1/320	96	18	Negatif	Negatif
19	A.A.	1/1280	92	22	Pozitif	Pozitif
20	Ç.Ç.	1/320	24	30	Negatif	Negatif
21	H.İ.	1/640	24	73	Negatif	Negatif
22	C.Ü.	1/320	3.2	13	Negatif	Negatif
23	H.U.	1/1280	12	16	Negatif	Pozitif
24	S.A.	1/1280	63	38	Negatif	Negatif
25	N.U.	1/1280	18	47	Negatif	Pozitif
26	G.B.	1/1280	62	32	Negatif	Pozitif
27	Ö.Y.	1/320	34	10	Negatif	Negatif
28	R.B.	1/1280	60	20	Negatif	Negatif
29	A.M.	1/320	65	34	Negatif	Pozitif
30	D.Y.	1/1280	84	48	Negatif	Negatif

Tablo: 4 Kemik iliği aspirasyon yayma bulguları

No	Olgu	Kemik iliği aspirasyon yayma bulguları
1	Z.A	Kemik iliği selülaritesi normal. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut.
2	H.A	Myeloid dizide normal farklılaşma ile birlikte seride azalma mevcut (kemik iliği süpresyonu). Plazma hücre oranı hafif artmış, megakaryositler oran olarak artmış ve granülositer seride azalma var
3	F.Y	Myeloid dizide azalma mevcut ancak normal matürasyon ve farklılaşma var (kemik iliği süpresyonu). Megakaryositler seri azalmış (kemik iliği süpresyonu). Birkaç tane hemofagositik histiyosit görüldü.
4	Z.G	Kemik iliği selülaritesi normal. Hücre oranları normal olmakla birlikte megakaryositler seride hafif artış görüldü.
5	A.E	Kemik iliği selülaritesi normal. Kemik iliği hücre oranları itibariyle eritroid seride rölatif artış ile birlikte megakaryositler seri ve granülositer seride azalma görüldü. Lökopeni ve trombositopeni Kemik iliği süpreyonuna bağlanabilir.
6	H.P	Kemik iliği hücre oranları normal olmakla birlikte kemik iliği selülaritesi azalmış (hipoplastik kemik iliği)süpresyon. Plazma hücre oranı artmış.Bazı alanlarda eritroid seri elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar görüldü, (hemofagositoz).
7	Z.T	Kemik iliği tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Kemik iliği hücre oranları itibariyle eritroid seride rölatif artış ile birlikte megakaryositler seri ve granülositer seride azalma görüldü. Lenfosit ve eosinofil oranları artmış.
8	M.A	Kemik iliği selülaritesi normal. Hücre oranları itibariyle normal olmakla birlikte Megakaryositler seride hafif artış.
9	A.Ö	Kemik iliği tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut ve hücre oranları itibariyle granülösiter seride artış.
10	R.K	Kemik iliği hücre oranları normal olmakla birlikte kemik iliği selülaritesi azalmış (kemik iliği süpresyon) . Plazma hücre oranı artmış.
11	N.V	Kemik iliği selülaritesi normal. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut.
12	H.G	Kemik iliği hücre oranları normal olmakla birlikte kemik iliği selülaritesi azalmış (Kemik iliği süpresyon). Bazı alanlarda hemofagositik histiyositler görüldü, (hemofagositoz).
13	K.T	Kemik iliği selülaritesi normal.Serilerde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Bazı alanlarda eritroid seri elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar görüldü (hemofagositoz).
14	H.V	Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Kemik iliği hücre oranları itibariyle eritroid seri azaldığı için miyeloid seri lehine artmış ve megakaryositler seride artış.
15	H.B	Kemik iliği selülaritesi normal. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Eritroid seride hafif azalma görüldü.

16	İ.A	Kemik iliği serilerinde eritroid seride rölatif artış. Granülositer seride hafif azalma görüldü.
17	A.Y.	Kemik iliği selülaritesi normal, serilerde normal maturasyon ve farklılaşma mevcut. Eritroid seri hafif azalmış. Bazı alanlarda eritroid seri elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar görüldü (hemofagositoz).
18	G.A	Serilerde normal maturasyon ve farklılaşma mevcut, eritroid seri ve granülositer seri azalmış (myelosupresyon). Çok az oranda hemofagositik histiyosit görüldü. Kemik iliği serilerinde azalma olduğu için hipersplenizm veya periferik immün destrüksiyon düşünülmedi.
19	A.A	Kemik iliği serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma var. Hücre oranları itibariyle granülositer ve megakaryositer seride artış mevcut.
20	Ç.Ç	Kemik iliği selülaritesi normal. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Eritroid seride hafif azalma görüldü.
21	H.İ	Kemik iliği selülaritesi normal. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut.
22	C.Ü	Kemik iliği serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Megakaryositer seride artış var. Eritroid seride azalma ile birlikte bazı alanlarda eritroid seri elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar görüldü (hemofagositoz).
23	H.U	Kemik iliği selülaritesi normal. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut.
24	S.A	Granülositer ve eritroid seride belirgin olmak üzere kemik iliği selülaritesi azalmış. Tabloyu kemik iliğ supresyonu olarak değerlendirmek uygun olur.
25	N.U	Kemik iliği serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut granülositer seride hafif azalma var. Megakaryositer seride belirgin derecede azalmış.
26	G.B	Kemik iliği serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma ile birlikte hiperselüler kemik iliği var.
27	Ö.Y	Kemik iliği selülaritesi eritroid seride hafif azalma ile birlikte normal değerlendirildi. Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut. Bazı alanlarda eritroid seri elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar görüldü (hemofagositoz).
28	R.B	Kemik iliği hücre oranları normal olmakla birlikte kemik iliği selülaritesi azalmış(hipoplastik kemik iliği). Tüm serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma mevcut.
29		Kemik iliği serilerinde normal matürasyon ve farklılaşma ile birlikte hiperselüler kemik iliği var.
30	D.Y	Normal matürasyon aşamaları ile birlikte miyeloid seride belirgin artış. Megakaryositer seride hafif artış.

Tablo:5 Kİ biopsi bulguları

No	Olgu	Kemik iliği biopsi bulguları
1	Z.A.	Hafif hiposelüler kemik iliği, erirositer seride azalma, granülositer seride azalma, retikülin lif artışı 1+ ve fokal lenfositik infiltrasyon var.
2	H.A.	Hiposelüler kemik iliği, , megakaryositler oran olarak artmış ve granülositer seride azalma var
3	F.Y.	Hafif hiposelüler kemik iliği, megakaryositer seri sayıca artmış ve displastik değişiklikler var. Retikülin lifler Grade 1 ve demir Grade 1 (azalmış) Eritroid/granülositer seri 1/3
4	Z.G.	Normoselüler kemik iliği Retikülin lif artışı 1+
5	A.E.	Normoselüler kemik iliği Demir depolarında azalma ve retikülin lif artışı yok
6	H.P.	Kemik iliği de yaygın kanama mevcut. Granülositer seride azalma, eritroid seride reaktif artış, eozinofil öncüllerinde artış, megakaryositlerde sayıca artış ve demir depoları Grade 1
7	Z.T.	Retikülünde ince ayrıık lifler Demir pigmenti yok
8	M.A.	Her üç seriye ait elemanlar içeren hiposelüler kemik iliği Demir depoları; immersiyon objektifinde retikülin hücrelerinde ancak görülebilen demir partikülleri, Retikülin lifleri; tüm kesit yüzeyi boyunca gözlenebilen ince lif ağı, kalın lifler yok
9	A.Ö.	Normoselüler kemik iliği Megakaryositer seri hafif artmış ve normal görünümde Demir depoları; 1+ Retikülin lif: Grade 1
10	R.K.	Normoselüler kemik iliği Plazma hücreleri artmış
11	N.V.	Normoselüler kemik iliği Eritroid seri normoblastik maturasyonlu kolonizasyon, hiperplazik Megakaryositer seri; normal görünümde sayıca artmış Eritrosit/granülositer seri 1/1
12	H.G.	Normoselüler kemik iliği
13	K.T.	Normoselüler kemik iliği
14	H.V.	Normoselüler kemik iliği
15	H.B.	Kortikal kemik

16	İ.A.	Hafif hiposelüler kemik iliği Eritroid seride artış ve hiperplazi, lenfositlerde artış ve myeloid dizide baskılanma var Demir depoları; grade 1
17	A.Y.	Normoselüler kemik iliği Retikülin lif artışı; 1+ Demir 2 + (daha küçük büyütmede retikülin hücrelerinde küçük, seyrek demir partikülleri) İnfiltrasyon: İki odakta epiteloid histiyositlerden meydana gelen mikrogranülomlar mevcut (brusella ile uyumlu).
18	G.A.	Hafif hiposelüler kemik iliği Megakaryositlerde hafif artış ve yer yer displastik değişiklikler Kemik iliği depo demiri yok, retikülin lif artışı yok
19	A.A.	Her üç seriye ait elemanlar içeren hafif hiposelüler kemik iliği
20	Ç.Ç.	Normoselüler kemik iliği Megakaryositer seri sayıca hafif artmış Demir depolarında azalma var
21	H.İ.	Normoselüler kemik iliği Demir depoları; azalmış, Grade 1 (immersiyer objektifinde retikülüm hücrelerinde ancak görülebilen küçük demir partikülleri).
22	C.Ü.	Normoselüler kemik iliği Megakaryositer seri; sayıca belirgin artış ve boyutlarda büyüme, geniş eozinofilik stoplazma Eritroid seri/granülositer seri 1/3
23	H.U.	Kortikal kemik
24	S.A.	Normoselüler kemik iliği Eritroid seri; normoblastik maturasyonlu kolonizasyon, hafif hiperplazi Megakaryositer seri; sayıca artış ve displastik değişiklikler
25	N.U.	Her üç seriye ait elemanlar içeren normoselüler kemik iliği Retikülin lif artışı yok Demir pigment artışı yok
26	G.B.	Normoselüler kemik iliği Eritroid/granülositer seri ¼ Megakaryositer seri hafif-orta derecede artmış Demir depoları; Grade 1 azalmış Granülom oluşumu: Bir iki odakta mikrogranülomlar (bruselloz ile uyumlu)
27	Ö.Y.	Hiperselüler kemik iliği Eritroid seri; normoblastik maturasyonda kolonizasyon ve belirgin hiperplazi ve megaloblastik değişiklikler. Granülositer seride belirgin regresyon Megakaryositer seride sayıca artış ve normal görünüm
28	R.B.	Her üç seriye ait elemanları içeren hafif hiposelüler kemik iliği Retikülin boyası ile birkaç alanda ince seyrek lif kesitleri (Grade 1)
29	A.M.	Normoselüler kemik iliği Retikülin lifler; Grade 1 (seyrek ince ayrık lifler) Demir; Grade 1 Fokal lenfositik infiltrasyon
30	D.Y.	Normoselüler kemik iliği Eritroid seri/Granülositer 1/3 Plazma hücre artışı var

Tablo:6 Olgulara verilen tedavi ve sonuçları

No	Hasta	Tedavi	Tedavi Süresi	Tedaviye cevap alınma süreleri	Sonuç
1	Z.A.	R+D	6 Hafta	Trombositopeni ve anemi 4. günde düzelmeye başladı, 10.günde trombositopeni 16. günde anemi tam düzeldi.	Şifa
2	H.A.	R+D	8 Hafta	Lökopenisi 2. günü, trombositopeni 3. düzelmeye başladı lökopeni 14. günde trombositopeni ise 8. günde tam olarak düzeldi.	Şifa
3	F.Y.	R+D+St (14 gün)	12 Hafta	Trombositopeni ve lökopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise trombositopenide 12. günde lökopenide ise 13. günde oldu.	Şifa
4	Z.G.	R+D	6 Hafta	Anemi 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise 16. günde oldu.	Şifa
5	A.E.	R+D	8 Hafta	Trombositopeni 4. günde, lökopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise trombositopenide 10. günde lökopenide ise 12. günde oldu.	Şifa
6	H.P.	R+D+St (14gün)	8 Hafta	Anemi 2. günde, lökopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 18. günde lökopenide ise 14. günde oldu.	Şifa
7	Z.T.	R+D+St (14 gün)	10 Hafta	Anemi ve lökopeni 2. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 16. günde lökopenide ise 10. günde oldu.	Şifa
8	M.A.	R+D	6 Hafta	Anemi 2. günde, lökopeni 3. günde trombositopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 18. günde lökopenide 14. günde trombositopenide ise 10. günde oldu.	Şifa
9	A.Ö.	R+D	6 Hafta	Anemi 3. günde, lökopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 20. günde lökopenide ise 12. günde oldu.	Şifa
10	R.K.	R+D	8 Hafta	Anemi 2. günde, lökopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 18. günde lökopenide ise 10. günde oldu.	Şifa
11	N.V.	R+D+St (14 gün)	8 Hafta	Anemi 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 22. günde oldu	Şifa
12	H.G.	R+D	6 Hafta	Anemi 2. günde, lökopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 12. günde lökopenide ise 6. günde oldu.	Şifa
13	K.T.	R+ TMP-SMZ	6 Hafta	Anemi 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 16. günde oldu	Şifa
14	H.V.	R+D	6 Hafta	Anemi 2. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 15. günde oldu	Şifa
15	H.B.	R+D	6 Hafta	Anemi 2. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 8. günde oldu	Şifa

16	İ.A.	R+D	8 Hafta	Anemi 2. günde, lökopeni ve trombositopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 10. günde lökopenide 14. günde trombositopenide ise 10. günde oldu.	Şifa
17	A.Y.	R+D	6 Hafta	Anemi 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 16. günde oldu	Şifa
18	G.A.	R+D	6 Hafta	Anemi 2. günde, lökopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 14. günde lökopenide ise 12. günde oldu.	Şifa
19	A.A.	R+D	8 Hafta	Anemi ve trombositopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 10. günde trombositopeni ise 14. günde oldu.	Şifa
20	Ç.Ç.	R+D	8 Hafta	lökopeni 2. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 10. günde oldu	Şifa
21	H.İ.	R+D+St (14 gün)	12 Hafta	Trombositopeni 3. günde, lökopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise trombositopenide 12. günde lökopenide ise 10. günde oldu.	Şifa
22	C.Ü.	R+D+St (14 gün)	6 Hafta	Anemi ve trombositopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 22. günde trombositopeni ise 14. günde oldu.	Şifa
23	H.U.	R+D	8 Hafta	Anemi 2. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 14. günde oldu	Şifa
24	S.A.	R+D+St (14 gün)	8 Hafta	Anemi 3. günde, lökopeni 2. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 20. günde lökopenide ise 12. günde oldu.	Şifa
25	N.U.	R+D	8 Hafta	Trombositopeni 5. günde, lökopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise trombositopenide 16. günde lökopenide ise 10. günde oldu.	Şifa
26	G.B.	D+St (14 gün)	8 Hafta	Trombositopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 10. günde oldu	Şifa
27	Ö.Y.	TMP-SMZ+R	12 Hafta	Anemi 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme 24. günde oldu	Şifa
28	R.B.	R+D	10 Hafta	Anemi ve lökopeni 3. günde trombositopeni 4. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 20. günde lökopenide 14. günde trombositopenide ise 12. günde oldu.	Şifa
29	A.M.	R+D+St (14 gün)	10 Hafta	Anemi 4. günde, lökopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 16. günde lökopenide ise 12. günde oldu.	şifa
30	D.Y.	R+D	8 Hafta	Anemi ve trombositopeni 3. günde düzelmeye başladı, tam düzelme ise anemide 25 günde trombositopeni ise 12. günde oldu.	Şifa

5.TARTIŞMA

Bruselloz, primer olarak evcil hayvanların bir hastalığı olan, Akdeniz havzası, Arap Yarımadası ve Güney Amerika başta olmak üzere birçok ülkede toplum sağlığını olumsuz yönde etkileyen bir infeksiyon hastalığıdır (Shapiro ve Wong, 1999). Dünya Sağlık Örgütü her yıl dünyada 500 binden fazla yeni brusella vakasının ortaya çıktığını tahmin etmektedir (Aygen ve ark, 2002). Geri kalmış ve gelişmekte olan ülke insanlarında, gerek tarım ve hayvancılıkla uğraşmaları, gerekse uygun şartlarda hazırlanmamış hayvansal ürünleri tüketmeye devam etmeleri nedeniyle önemini korumaktadır. İnsanlarda neden olduğu fiziksel aktivite kaybı, iş gücü azalması ve hayvanlarda neden olduğu verim azalması ile ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bütün bunların yanında hastalık basit yöntemlerle önlenbilmesine rağmen ülkemizde halen endemisitesini sürdürmektedir (Akdeniz ve ark, 1998).

Bruselloz her organ ve sistemi tutabilmekte ve her türlü komplikasyonla seyredebilmektedir. Brusellozda hematolojik bulguların görülmesi yaygındır ve önemli komplikasyonlarından birisidir. Bu yüzden brusellozun sık olarak karşılaştığı ülkelerde ve bölgelerde hematolojik anormal bulgularla başvuran hastaların ayırıcı tanısında bruselloz akılda tutulmalıdır. Brusellozda kesin tanı, etkenin izole edilmesi ile konulur. Kandan veya Kİ'den etkenin izolasyonu altın standart olmasına rağmen, olguların çoğunda bu mümkün olmamaktadır. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda kan kültür pozitiflikleri % 12–70 arasında bulunmuş olup (Taşova ve ark, 1998, Gür ve ark, 2003), Aygen ve ark'nın yaptıkları çalışmada, kan kültürü % 41,1 pozitif iken (Aygen ve ark, 2002), bizim serimizde ise % 10 hastada kan kültüründe *B. melitensis* izole edildi.

Brusella Kİ aspirat kültüründe, kan kültürlerine göre daha iyi ürer. Gotuzzo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Kİ kültüründe % 92 üreme görülmüş (Gotuzzo ve ark, 1985). Ülkemizde Aygen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Kİ kültürü % 43,5 pozitif iken (Aygen ve ark, 2002), bizim yaptığımız çalışmada ise % 50 hastada Kİ kültüründe *B. melitensis* izole edildi. Mikroorganizmanın düşük oranda izole edilmesi, hastalarımızın bize başvurmadan önce sıklıkla 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarına başvurmaları ve sıklıkla antibiyotik kullanmalarına bağlandı. Bu nedenle tanı, kültürden çok serumdan çalışılan Wright testi ve Coombs'lu Wright testi ile konulmaktadır (Sanchez ve ark, 1990). Serumda bruselloz tanısı için 1/160 ve üzeri titre yeterli kabul edilmektedir

(Young, 2000). Bizim çalışmamızda hastaların tamamında brusella SAT 1/160 ve üzerindedir.

Bruselloz gibi kronik seyirli enfeksiyon hastalıklarında normokrom, hafif hipokrom ve mikrositer bir anemi görülebilir. Kİ süpresyonu, hemofagositoz, granülom oluşumu, otoimmün hemoliz, kanama, hipersplenizm ve enfeksiyona sekonder gelişen demir metabolizmasındaki değişimler gibi çeşitli mekanizmalar hastalardaki anemi patogenezinde rol alabilir. Bizim serimizde Kİ biopsi ve aspirasyon yayma sonuçlarına göre hastalarımızın 5'inde Kİ süpresyonu, 14'ünde demir depolarında azalma, 5 hastada eritroid seri elemanlarını fagosite etmiş makrofajlar (hemofagositoz) ve 7'sinde eritroid seride azalma gibi mekanizmalardan bir veya birkaç tanesinin anemi patogenezinde rol alabileceği sonucuna varılmıştır.

Brusellozda lökopeninin patogenezi net olarak anlaşılmamıştır, fakat multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Brusellozun sebep olduğu lökopeni için olası birkaç mekanizma; immün destrüksiyon, kemik iliği granülomasyonu, kemik iliği hipoplazisi, hipersplenizm ve hemofagositoz olarak rapor edilmiştir. Brusellozlu hastalar ile yapılan önceki çalışmalarda lökopeni sık olarak görülmüş ve tanılmal önemi olduğu düşünülmüştür (Al-Eissa ve ark, 1993). Bizim serimizde Kİ biopsi ve aspirasyon yayma sonuçlarına göre 5 hastada hiposelülarite, 9'unda granulositer seride azalma, 3 hastada granülom, 8'inde hemofagositik histiyosit ve görülmesi lökopeninin nedeninin tam olarak bilinmemesine rağmen mekanizmalardan bir veya birkaçına bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Brusellozda trombositopeninin mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, hipersplenizm, Kİ süpresyonu, trombositlerin periferal immün destrüksiyonu, granülomasyon, hemofagositoz ve septisemiye bağlı Kİ süpresyonu olabilir. Nadir olarak kanamaya sebep olur; deri, mukoza, gastrointestinal kanal, epistaksis, hematüri ya da hemoptizi şeklinde kanamalar yapar (Bodur ve ark, 2003). Bizim serimizde Kİ biopsi ve aspirasyon yayma sonuçlarına göre 3 hastada megakaryositlerde azalma, 3'ünde hemofagositik histiyosit ve 12 hastada da megakaryositlerde artma görülmüştür. Bizim bulduğumuz sonuçlara bakılarak trombositopeninin nedeninin bulduğumuz sebeplerden bir veya birkaç tanesine bağlı olabileceği görülmüştür.

Pansitopeni patogenezinde hipersplenizm, Kİ'de granülom oluşumu, retikuloendotelial hücreler tarafından şekilli elemanların fagositozu, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), histiyositik hemofagositoz, kemik iliği süpresyonu ve

trombositlerdeki destrüksiyonun rol oynadığı düşünölmekle birlikte, patogenez henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Al-Eissa ve AL-Nasser, 1993, Moreno ve ark, 1983).

Hemofagositoz ve hipersplenizmin geri dönüşlü olduğu, hastalığın tedavisi ile ortadan kalktığı, klinik tablo ile beraber laboratuvar değerlerinin de düzeldiği bildirilmektedir (Al-Eissa ve ark, 1993). Pansitopeni ise % 3–21 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. Pansitopeni Crosby ve ark.'nın yaptıkları çalışmada % 21 (Crosby ve ark, 1984), Al-Eissa ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada % 14 görülürken (Al-Eissa ve Al-Nasser, 1993), Abdi-liae ve ark.'nın çalışmasında ise % 2,4 pansitopeni vardı (Abdi-liae ve ark, 2007). Ülkemizde ise Sarı ve ark.'nın yaptığı çalışmada % 14,9 (Sarı ve ark, 2008), Karakükcü ve ark.'nın çalışmasında pansitopeni % 14,8 (Karakükcü ve ark, 2004), Akdeniz ve ark.'nın çalışmasında pansitopeni % 8 iken (Akdeniz ve ark, 1998), Dilek ve ark.'nın çalışmasında ise % 5 olarak rapor edilmiştir (Dilek ve ark 2008). Bizim çalışmamızda pansitopeninin insidansı % 16 idi. Pansitopeninin patogenezinde Kİ hipoplazisinin rolü olduğu ileri sürölmüştür (Crosby ve ark, 1984). Brusella bakterileri Kİ hücrelerinin proliferasyonu üzerine direk inhibitör bir etki gösterir. Ancak yapılan çalışmalar, bruselloza bağlı Kİ süpresyonunun nadir göröldüğü, aksine çoğu olguda Kİ hiperplazisi olduğunu göstermiştir. (Sarı ve ark, 2008, Young ve ark, 2000). Bizim serimizde yapılan Kİ biopsisinde; 7 hastada (% 26) hiposelöler, 18 hastada (% 60) normoselöler ve 5 hastada (% 16) hiperselöler Kİ biopsi sonucu vardı (Tablo 5). Brusellozda pansitopeninin muhtemel bir sebebi Kİ'nde granölomlar olabilir. Al-Eissa ve ark.'nın çalışmasında 11 hastanın Kİ biopsisinde (% 68,8) nonkazeifiye granölomlar mevcuttu (Al-Eissa ve ark, 1993). Garcia ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 10 hastanın Kİ biopsisinde (% 28,5) granölomlar var iken (Garcia ve ark, 1990) Crosby ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 5 hastanın Kİ biopsisinde (% 13) granölomlar tespit etmişlerdir (Crosby ve ark, 1984). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Akdeniz ve ark.'nın pansitopenili 18 hastaya yaptıkları Kİ biopsisinde 12 hastada (% 67) granölomlar tespit etmişken (Akdeniz ve ark, 1998) Karakükcü ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise 1 hastada (% 2) granölomlar bulmuşlardır (Karakükcü ve ark, 2004). Bizim serimizde yapılan Kİ biopsisinde 2 (% 6) hastada granölomların olması pansitopeninin nedenlerinden biri olabileceğini göstermektedir. Brusellozun önemli özelliklerinden birisi brucellanın fagositik hücrelerdeki lokalizasyonudur. Dolayısıyla brusella organizmalarının hücre içinde yaşiyabilme yetenekleri göz önüne alındığında, bu granölomların oluşumu Brusella' ya karşı gelişen etkin bir savunma mekanizmasının yansıması olabilir. Kemik iliği granölomları en iyi histolojik kesitlerde saptanır. Brusella granölomları sarkoidoz,

tüberküloz, listeryoz, histoplazmoz, kriptokokoz, malarya, toksoplazmoz ve kalaazar gibi diğer hastalık veya enfeksiyonların yaptığı granülomlardan ayırt edilemeyebilir. Brusella ile ilişkili granülomlar mevcut serilerde gösterildiği gibi, küçük ve sınırları düzensiz olmaya eğilimli olup hiçbir zaman kazefikasyon nekrozu göstermez. Bununla beraber Brusella ve diğer enfeksiyonlara bağlı gelişen granülomların birbirlerinden ayırt edilmesi önemlidir, fakat bu her zaman tek başına histolojik inceleme ile yapılamaz. Bundan dolayı kemik iliğindeki granülomların nedenini belirlemek için en güvenilir yöntem, kemik iliğinin bakteriyel ve mantar kültürüdür. Bizim çalışmamızda Kİ biopsisi ile tespit ettiğimiz 2 granülom vakasından birinde Kİ kültüründe *B. melitensis* üredi.

Brusellozlu olguların % 20-40'ında splenomegali görülürken, pansitopeninin eşlik ettiği brusellozlu hastaların % 86-88'inde splenomegali saptandığı ve hipersplenizmin pansitopeni nedeni olabileceği bildirilmiştir (Al-Eissa ve ark, 1990). Bizim çalışmamızda % 16 splenomegali ve % 23 hepatosplenomegali vardı (Tablo 1). Bizim hastalarımızda hematolojik değişiklikler splenomegali düzelmeden önce normale gelmişti. Bu duruma bakılarak görülüyor ki hipersplenizm pansitopeninin majör sebebi değildir. Pansitopenisi olan 5 hastamızın 4'ünde splenomegali mevcuttu.

Taşbakan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hepatomegali oranı % 37,6 iken (Taşbakan ve ark, 2003) Aygen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hepatomegali oranı % 20 olarak tespit edilmiştir (Aygen ve ark, 2002). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hepatomegalinin sıklığı % 13 idi (Tablo 1). Bu sonuçlara bakılarak pansitopenili hastalarda hepatosplenomegali oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Hastalarımızın 7'sinde (% 23) lenfadenopati vardı. Benzer çalışmalar göstermiştir ki pansitopenili hastalarda lenfadenopati % 40 gibi daha yüksek oranlarda görülmüştür (Sarı ve ark, 2008). Bizim çalışmamızdaki 5 pansitopenili hastanın 3'ünde lenfadenopati vardı (Tablo 1) .

Bazı araştırmacılar histiyositik hemofagositozun pansitopeninin bir nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hemofagositozis intraselüler organizmalar tarafından uyarılmış reaktif histiyozise bağlı olabilir. Al-Eissa ve ark.'ı yaptıkları çalışmada pansitopenisi olan 16 brusellozlu çocuk hastanın 14'ünde (% 87,5) histiyositik hemofagositoz olduğunu bildirmişler ve bunun brusellozda görülen pansitopeninin en önemli nedeni olduğunu vurgulamışlardır (Al-Eissa ve ark, 1990). Garcia ve ark.'nın bruselloz tespit ettikleri 60 hastanın Kİ incelemesinde, % 28,3'ünde histiyositik hemofagositoz tespit etmişlerdir (Garcia ve ark, 1990). Martin Moreno ve ark.'nın 42

hastaya yaptıkları Kİ incelemesinde 5 hastada (% 11) hemofagositozis tespit etmişlerdir (Martin Moreno ve ark, 1998). Karakükcü ve ark.'ı yaptıkları çalışmada 3 hastada (% 5,5) Kİ yaymasında hemofagositozis görmüşlerdir (Karakükcü ve ark, 2004). Bizim 30 hastaya yaptığımız Kİ aspirasyon yayması ve biopsisinde 8 hastada (% 26) histiyositik hemofagositoz olduğunu tespit ettik (Tablo 5). Hızla kötüleşen malign bir seyir izleyen malign histisitozisin aksine, brusella ile ilişkili histiositik hemofagositoz potansiyel olarak geri dönüşlüdür. Garcia ve ark.'ı histiositik hemofagositoz tespit ettikleri hastaların kliniklerinin ağır seyrettiğini ve bu bulgunun klinik gidişin ağırlığını gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Bizim hastalarımızda tespit ettiğimiz histiositik hemofagositoz bulguları tedavi ile tamamen düzeldi.

Hemofagositoz, histiyositik medüller retikülositoz olarak isimlendirilen monositlerin malign bir bozukluğunda karşılaşılan nadir bir fenomendir (Capasso, 2002). Malign histiyositler kemik iliğinde eritrosit, lökosit ve megakaryositleri fagosite ederler. Hastalık tablosu ateş, hepatosplenomegali, lenfadenomegali ve periferik pansitopeniyle karakterizedir. Hemofagositoz, tüberküloz, tifo, dissemine histoplazmoz gibi bazı infeksiyon hastalıklarında reaktif olarak görülebilir. Nedeni açıklanamayan uzamış ateş, hepatosplenomegali ve pansitopenisi olan hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoza neden olabilen lenfoma ve kemik iliğini tutan diğer neoplastik hastalıkların da ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Uluslararası ve ülkemizde yapılan çalışmalarda brusellozda oluşan hematolojik komplikasyonların nedenini bulmak için yapılan Kİ biopsi ve aspirasyon yayma çalışmalarında benzer sonuçlara varılarak, oluşan hematolojik komplikasyonların patogenezinin açık olmadığı, fakat mekanizmalardan bir veya birkaç bir arada sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bizim serimizde yapılan Kİ biopsi ve aspirasyon yaymalarında hemofagositoz, granülom, Kİ hipoplazisi, Kİ hiperplazisi, megakaryositlerde azalma, megakaryositlerde artma ve granülositer seride azalmanın görülmesi ve fizik muayenede görülen organomegali bulgularına bakılarak, brusellozda oluşan hematolojik bulguların patogenezinin tek bir nedenle izah edilemeyeceği, bu bulgulardan bir veya birkaç tanesine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Brusella türleri hücre (makrofaj-monosit sistemi) içine yerleşen ve fagolizozomun asidik ortamına direnç gösterebilen bakterilerdir (Edward, 2000). Bu nedenle direnç gelişimini önlemek, tedaviye yanıtızsızlık ve yüksek nüks oranlarını düşürmek için, tedavide in vitro olarak etkin, hücre içinde yüksek yoğunluk oluşturabilen antibiyotiklerin kombine edilerek verilmesi önerilmektedir. Tetrasiklin,

doksisiklin, streptomisin, rifampisin, kotrimoksazol ve florokinolonlar (özellikle ofloksasin ve siprofloksasin) gibi antibiyotikler bu özelliklere sahiptirler (Edward, 2000). Yüksek nüks oranı nedeniyle bu ilaçlardan hiç birisinin tek başına kullanılması önerilmemektedir.

Hematolojik bulgularla seyreden brusellozun tedavisi, sistemik bruselloza göre gerek süre olarak ve gerekse tedavi kombinasyonu açısından aynıdır. Tedavi için gereken süre hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olarak 6 hafta ile 3 ay arasında değişir (Crosby ve ark, 1984). Vakalarımızın hepsi ikili veya üçlü antibrusellar antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edildi. Hastalarımızdan ikisine TMP-SMZ + rifampisin, 1 hastamız streptomisin + doksisiklin, 8 hastamız streptomisin + doksisiklin + rifampisin alırken geri kalan 19 hastamız da doksisiklin + rifampisin tedavisi aldı. Streptomisin + doksisiklin + rifampisin tedavisi alanlar, streptomisin 14 gün süreyle aldıktan sonra kesip rifampisin ve doksisiklin ile tedaviye devam edildi.

Verdiğimiz kombineantibiyotik tedavisinden sonra, anemide ortalama $17 \pm 4,3$ günde, lökopenide ortalama $12 \pm 1,6$ günde ve trombositopeni ise $11,5 \pm 2,1$ günde tam düzelme görüldü (Tablo 6). Dilek ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda tedavi ile anemi, lökopeni ve trombositopenide tam düzelme süreleri bizim çalışmalarımızla benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (Dilek ve ark, 2008)

Sonuç olarak, ülkemizin Güney Doğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu Bölge'lerinde endemik olarak görülen bruselloza olgularında hematolojik anormallikler yaygındır. Brusellozda görülebilen hematolojik bulgular, hematolojik hastalıkların bulguları ile karışabilmekte ve tanı problemlerine neden olabilmektedir. Bu yüzden ülkemizde hematolojik anormal bulgularla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda bruselloz göz ardı edilmemelidir.

6.SONUÇ

Çalışmamızın amacı, servisimizde hematolojik bulgularla takip ettiğimiz 30 hastamızda kemik iliği aspirasyon materyalinden kültür, smear ve kemik iliği biyopsisi yapmak ve tespit ettiğimiz patolojik bulguları incelemeyi ve araştırmayı planladık.

Bruselloz hastalarında oluşan hematolojik bulguların etiyojisi hala daha net değildir fakat multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Kemik iliği granülamasyonu, immün destrüksiyon, hemofagositoz, hipoplazi ve hipersplenizm suçlanmaktadır.

Akut brusella hastalarında anemi ve lökopeni gibi hematolojik bulgular sıklıkla görülmekle birlikte trombositopeni ve pansitopeni daha az sıklıkta görülür. Bunun yanında akut brusellozda dissemine intravasküller kuagülasyon (DIC) ve akut hemolitik anemi gibi diğer hematolojik anormallikler varlığındaki farklı tanılarda göz önünde bulundurulmalıdır

Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetiği, fagositler içine penetrasyonu ve etkinliği, kombinasyon tedavisi ve hastanın tedaviye uyumu gibi faktörler tedavi başarısını etkilemektedir.

Hematolojik anormallikler anti bruselloz tedavisinden sonra başka bir tedavi gerektirmeden normal değerlere geri döner. Verdiğimiz uygun antibiyotik tedavisinden sonra lökopeni, trombositopeni ve klinik durum bir-iki hafta içerisinde düzeldi ve aneminin düzelmesi ise 2–4 hafta içerisinde görüldü.

Ancak bu hastalara tanı konulması gecikirse diğer hematolojik hastalıklarla karışacağı için gereksiz pek çok invaziv işlem ve laboratuvar tetkikinin yapılması kaçınılmaz olacaktır. Bu tetkiklerin maddi külfeti yanında ciddi komplikasyonlara da neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yüzden brusellozisin sık olarak karşılaştığı ülkelerde ve bölgelerde hematolojik bulguların etiyojisinde bruselloz akılda tutulmalıdır.

7. ÖZET

Brucella cinsi bakterilerin etkeni olduğu bruselloz; dünyada önemli halk sağlığı problemidir. Tarım ve hayvancılığın yaygın geçim kaynağı olduğu ülkemizde, bruselloz, hem insanlar hem de hayvanlar için önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır.

Lökopeni ve anemi gibi hematolojik anormallikler insan brusellozunun seyrinde yaygın görülürken, trombositopeni, pansitopeni ve bisitopeni nadir görülmesine rağmen geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Bu yüzden brusellozun sık olarak karşılaştığı ülkelerde ve bölgelerde hematolojik bulguların etiyojisinde bruselloz akılda tutulmalıdır.

RES'in hastalığı olan brusellozda; etken lenfatiklere girer ve regional lenf ganglionlarında çoğalır. Daha sonra lenf kanalları ile ductus thoracicus ve buradan genel dolaşıma geçerek karaciğer, dalak ve Kİ gibi parankiması bol organlara yerleşip üremekte ve bununla beraber hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır.

Kemik iliği ve dalak bu enfeksiyon ile yaygın olarak tutulur ve kendini hematolojik bulgularla gösterir. Bu çalışmada 2006–2009 yılları arasında kliniğimize Hematolojik Bulgularla Seyreden bruselloz tanısı ile takip ve tedavi edilen 23 kadın ile 7 erkek olmak üzere toplam 30 hastanın klinik ve laboratuvar parametreleri ile aldıkları tedaviler değerlendirildi. Bruselloz tanısında; mikroorganizmanın izolasyonundaki güçlüklerden dolayı serolojik yöntemlerden daha fazla yararlanılmaktadır. Serumda Wright aglütinasyon testi 1/160 ve üzeri, titrede olanlar bruselloz olarak kabul edildi.

Bütün hastaların tedavilerinde rifampisin ve doksisisiklin temel olmak üzere üçüncü antibiyotik olarak ise streptomisin, siprofloksasin veya TMP-SMZ birisi eklendi. Hastalarımıza verilen tedavinin süresi en az 6 hafta en fazla 12 hafta olmak üzere ortalama 7,8 hafta idi. Hastaların 30'u şifa ile taburcu edildi.

Bu çalışmada; Bruselloz hastalarında hematolojik bulguların etiyojisi hala daha net olmadığından Kemik iliğinde granülamasyon, hemofagositoz, hipoplazi ve hipersplenizm suçlanmaktadır. Biz de hematolojik bulgularla seyreden kendi takip ettiğimiz bruselloz hastalarımızda Kİ biopsi sonuçlarını ve periferik yaymalarda oluşmuş olan hematolojik değişiklikleri inceleyerek nedenleri bulmayı amaçladık

8. SUMMARY

Brucellosis is an important public health problem in the world and is caused by the bacteria of the *Brucella* genus. Brucellosis is an important health problem both for humans and animals in our country where stock-breeding and agriculture are a common means of subsistence. Hematological abnormalities such as leukopenia and anemia are common in the course of human brucellosis. Although thrombocytopenia, pancytopenia and bicytopenia are rarely seen, it still remains an important health problem in developing and underdeveloped countries. For this reason in regions and countries where brucellosis is frequently encountered, brucellosis should be considered in the etiology of hematological findings.

Brucellosis involves primarily the reticuloendothelial system (RES). Organisms enters into lymphatics and replicates in lymph nodes. Then via lymphatics enter into ductus thoracicus and from here into circulation. Organisms then localize and replicate in organs rich in parenchyma like liver, spleen and bone marrow, then clinical disease follows.

Spleen and bone marrow are involved severely and is manifested by hematological findings. In this study, we enrolled 30 patients, admitted to our department between years of 2006–2009 with diagnosis of brucellosis, consisting of 23 women and 7 men that had hematological findings during the course of the disease. We assessed clinical and laboratory parameters and treatment they received. Because of difficulties in isolating microorganisms, serologic tests are more utilized. Patients with Wright agglutination test in a titer of $1/160$ or higher were diagnosed with brucellosis.

All patients were treated principally with both rifampicin and doxycyclin together with one of the following being the third antibiotic: streptomycin, ciprofloxacin and TMP-SMX. Treatment duration was minimally 6 weeks and maximally 12 weeks with mean duration of 7,8 weeks. All the patients were recovered.

Since etiology of hematological findings in brucellosis still is not clear granulation, hemophagocytosis, hypoplasia of bone marrow and hypersplenism are accused. We aimed to find out the causes by evaluating hematological changes in bone marrow biopsies and peripheral smears.

KAYNAKLAR

- ❖ Ablin J, Mevorach D, Eliakim R. Brucellosis and the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24 (1):25-29.
- ❖ Akdeniz H, Irmak H, and Demiröz AP: Evaluation of brucellosis cases in Van region of eastern Anatolia: A-3 year experience. *Nagoya Med J*; 1998. 42:101-110
- ❖ Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, Buzgan T, Demiroz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama*. 1998 Feb; 52(1):63-65.
- ❖ Akdeniz H, Irmak H, Anlar Ö, Demiröz AP: Central nervous system brucellosis: Presentation, diagnosis and treatment. *J Infect*, 36: 297-301, 1998.
- ❖ Akıncı E, Bodur H, Erbay C, Cevik MA, Erbay A, Colpan A. A case of brucellosis presenting with severe thrombocytopenia. *Turk J Haematol* 2003; 20: 1-3.
- ❖ Aksakoğlu G. Bruselloz. Aksakoğlu G, Ellidokuz H (editörler). *Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş İlkeleri* kitabında. 2.Basım. İzmir: Açılım Yayıncılık, 1996; 142-143.
- ❖ Aktaş O. Brusellozda Mikrobiyolojik Tanı. *ANKEM derg* 2003. 17(3):336-339.
- ❖ Al Dahouk S, Tamaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-A Review of literature .Part 1: Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clin Lab*. 2003. 49: 487-505.
- ❖ Al-Eissa YA, AL-Nasser M: Haematological manifestasions of childhood brucellosis. *Infection*,1993. 21:23
- ❖ Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobaireek KF: Pancytopenia in children with brucellosis: Clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol*, 1993. 89.132
- ❖ Al-Eissa YA, Kambal AM, Al-Nasser MN, Al Habib SA, Al-Fawaz IM, Al-Zamil FA: Childhood brucellosis: a study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis J*, 1990. 9: 74
- ❖ Allen CA, Adams LG, Ficht TA. Transpozon-derived *Brucella abortus* rough mutants are attenuated and exhibit reduced intracellular survival. *Infect Immun*. 1998; 66:1008.87

- ❖ Alp H, Özkan B, Ertekin V, ve ark. Çocukluk çağında Brusellozis: 27 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi*, 2001; 1: 100-14.
- ❖ Arda M, Minbay A, Aydın N, Leloğlu N, Akay Ö: Özel Mikrobiyoloji. Atatürk Üniversitesi Yayınları, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum, 1992. No: 741; S:197–223
- ❖ Arda M: Türkiye’de hayvan brusellozunun durumu ve bruselloz mücadele projesi. 1.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, Bilgehan Basımevi, İzmir, 1987. 166–177
- ❖ Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of humanbrucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycyclineplus streptomycin. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 25-30.
- ❖ Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, Gudiol F: Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*, 1995. 20:1241-1249
- ❖ Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F: Specific antibodies profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis*, 1992. 14:131-140
- ❖ Arnow SM, Ormiste V: Brucellosis in a group of travellers to Spain. *JAMA*, 1984. 251: (4), 505–507
- ❖ Ayaz C, Hoşoğlu S, Arıtürk S: Akut Bruselloz Tedavisinde Streptomisin-Tetrasiklin ile Rifampisin-Doksisiklin kombinasyonlarının karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 1992. 6(4):279–281
- ❖ Aygen B, Doganay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002; 32: 485-93.
- ❖ Baldwin C: Pathogenesis of Brucellosis. In: *Intracellular Bacterial Infections*. Pechere EJ, (Ed), First ed. Cambridge Med Pub; 1996. S:87–92
- ❖ Baysal B: Brucella. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ustaçelebi Ş, (Editör), Güneş Kitabevi, Ankara, 1999. S:571–577
- ❖ Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5-year experience. *J Trop Pediatr* 1992;38:167-172.
- ❖ Berger TG, Guill MA, Goette DK: Cutaneous lesions in brucellosis. *Arch Dermatol*, 1981; 117: 40-42.
- ❖ Bilgehan H: Brucella. *Klinik Mikrobiyoloji*, Barış Yayınları, İzmir, 1996. S:157–168, 181–194, 275–350

- ❖ Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları, 8. Basım; Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1993. S:157–168,
- ❖ Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2. Basım, Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1995. S:224–229
- ❖ Bowden RA, Estein SM, Zygmunt MS, Dubray G, Cloeckaert A: Identification of protective outer membrane antigens of *Brucella ovis* by passive immunization of mice with monoclonal antibodies, *Microbes Infect* 2000; 2:481.
- ❖ Capasso L. Bacteria in two-millennia-old cheese, and related epizoonoses in Roman populations.. *J Infect.* 2002;45; 122-127.
- ❖ Cesur S, Çapar Y, Demir P, Kurt H, Sözen TH, Tekeli E. *Brucella* Orşiti: Dört Olgunun İncelenmesi. *Klinik Dergisi*, 2002; 15(1):22-24.
- ❖ Chu MC, and Weyant RS: Francisella and Brucella. In: Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, (Eds), ASM Press, Washington DC, 2003. 68 p:797–808
- ❖ Cloeckaert A, Jacques I, Limet JN, Dubray G: Immunogenic properties of *Brucella melitensis* cell-wall fractions in BALB/c mice, *J Med Microbiol* 1995; 42:200.
- ❖ Cloeckaert A, Vizcaino N, Paquet JY, Bowden RA, Elzet PH: Major outer membrane proteins of *Brucella* spp: past, present and future, *Vet Microbiol* 2002; 90:229.
- ❖ Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, et al. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50: 23-6.
- ❖ Corbel MJ: Recent advances in the study of *Brucella* antigens and their serological cross-reactions. *Vet. Bull.* 1985; 55(12):927-947.
- ❖ Crosby E, Lyosa L, Miro Quesado, et al. Haematologic changes in brucellosis. *Clinical Dis* 1994;150:149–52.
- ❖ Crosby E, Lyosa L, Quesada MM, et al. Hematologic changes in Brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24.
- ❖ De Rautlin de la Roy YM, Grignon B, Grollier G, Coindreau MF, Becq- Giraudon B: Rifampicin resistance in a strain of *Brucella melitensis* after treatment with doxycycline and rifampicin. *J Antimicrob Chemother*, 1986. 18:648–649
- ❖ Dilek İ, Durmuş A, Karahocagil MK, Akdeniz H, Karsen H, Baran AI, Evirgen Ö. Hematological Complications in 787 Cases of Acute Brucellosis in Eastern Turkey, *Tübitak*, 2008; 38 (5): 421-424.

- ❖ Dilmener M: Brusellozun klinik prezentasyonları. *Klimik Derg*, 1990. 3(1):23-25
- ❖ Edmonds MD, Cloeckaert A, Booth NJ, Fulton WT, Hagijs SD, Walker JV, Elzer PH: Attenuation of a *Brucella abortus* mutant lacking a major 25kDa outer membrane protein in cattle, *Am J Vet Res* 2001; 62:1461.
- ❖ Edward JY. *Brucella species*. In: Mandell GL, ed. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. *Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2386-2393
- ❖ Erdenliğ S. Türkiye’de Brucella kökenleri. 11. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı. 2003. s: 214-216.
- ❖ Ertek M. Bruselloz: Klinik Formları ve Özellikleri. *Ankem Derg* 2003; 17 (3):333-335.
- ❖ Fenkci V, Cevrioglu S, Yılmaz M. Ovarian abscess due to *Brucella melitensis*. *Scand Infect Dis*, 2003; 35:762-763.
- ❖ Garcia P, Yrivarren JL, Argumans C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E, Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis. Clinico-pathological correlation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8(1):19-24.
- ❖ Geyik F. M. Brusellozun Klinik Formları. *Klimik Dergisi*. 30 Mart-3 Nisan İstanbul Kongresi kitabı. 2003; 209-210.
- ❖ Gotuzzo E, Bocanegra TS, Alarcon GS, Carrillo C, Espinoza LR. Humoral immune abnormalities in human brucellosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1985;13(5):417-24.
- ❖ Gotuzzo E, Celillo C: *Brucella*. Infectious Diseases. Eds: Gorbach S.L, Bartlett J.G, Blacklow N.R, Harcourt Brace Jovanovich Inc. Philadelphia, 1992. S:1513–1518
- ❖ Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complication of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Medical Journal*. 2003; 44 (1):33-44.
- ❖ Gültekin M: Brusellozun laboratuvar tanısındaki sorunlar ve Türkiye'deki epidemiyolojisi. 28. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 4–9 Ekim 1998.
- ❖ Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003;44:33-44
- ❖ Gürler N: Brusellozda bakteriyolojik tanı yöntemleri. *Klimik Derg*, 1990. 3(1): 21–22

- ❖ Hall HW: Modern Chemotherapy for Brucellosis in Humans. *Rev Infect Dis*, 1990. 12:1060
- ❖ Hall WH: Brucellosis. *Bacterial Infections of Humans*. Evans AS, Brachman PS, (Eds). Second edition, Plenum Pub Corp, New York and London, 1991. S:133–151
- ❖ Irmak H, Buzgan T, Karahocagil MK, Evirgen Ö, Akdeniz H, and Demiröz AP: The effect of levamisole combined with the classical treatment in chronic brucellosis. *Tohoku J Exp Med*, 2003. 201:221–228
- ❖ Jimenez de Bagues MP, Elzer PH, Blasco JM, Marin CM, Gamazo C, Winter AJ: Protective immunity to *Brucella ovis* in BALB/c mice following recovery from primary infection or immunization with subcellular vaccines, *Infect Immun* 1994; 62:632.
- ❖ Jorens PG, Michielsen PP, Van den Ender EJ, et al. A rare cause of colitis-*Brucella melitensis*. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:194-96.
- ❖ Karakükcü M, Patiroğlu T, Özdemir MA, Güneş T, Gümüş H, Karakükcü C. Pancytopenia, a Rare Hematologic Manifestation of Brucellosis in Children, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2004; 26(12):803-806
- ❖ Keleş C, Bozbuğa N, Şişmanoğlu M, et al. Surgical treatment of brucella endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1160-1163.
- ❖ Kılıçturgay K: *Klinik Mikrobiyoloji, İmmünoloji, İkinci baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri*, Bursa, 1994. S: 135–139
- ❖ Kittelberger R, Diack DS, Vizcaino N, Zygmunt MS, Cloeckert A: Characterization of an immuno-dominant antigen in *Brucella ovis* and avaluation of its use in an enzyme-linked immunosorbent assay, *Vet Microbiol* 1998; 59:213.
- ❖ Madkour MM: Brucellosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KC, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (Eds.), Fourteenth Edition, NewYork, 1998. S: 969–971,
- ❖ Madkour MM: Haematological disorder in brucellosis. “ Madkour MM, (ed.): *Brucellosis*”. London: Butterworths 1989. S:189
- ❖ Martin-Moreno S, Soto-Guzman O, Bernaldo de Quiros J, Deverte-Cejedo D, Bascones-Casas C. Pancytopenia Due to Hemophagocytosis In Patients With Brucellosis: A report of four cases. *J Infect Dis*. 1983; 147: 445-9. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 417-33.

- ❖ Moreno SM, Quiros JB, Casas CB. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis. A report of four cases. *J Infect Dis* 1983; 147: 445-9.
- ❖ Mousa ARM, Elhag KM, Khogali M, Marafie AA. The nature of human brucellosis in Kuwait: study of 379 cases. *Rev Infect Dis* 1988 10(1):211-7
- ❖ Navarro E, Casao MA, Solera J. Diagnosis of human brucellosis using PCR. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004. 4(1). p: 115-123.
- ❖ Navarro E, Esribano J, Fernandez J, Solera J: Comparison of three different PCR methods of detection of *Brusella* spp. In human blood samples, *FEMS Immunol and Medical Microbiol* 2002; 34:37-147.
- ❖ Onul B: Bruselloz: İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1980 S:715–725
- ❖ Özsan K: Brusellozun tarihçe ve etiyojisi. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kayseri, 26–28 Haziran. 1990
- ❖ Özsüt H: Bruselloz Tedavisi. *Klinik Derg*, 1990. 3(1):26-29
- ❖ Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 352, S: 2005; 2325-2336.
- ❖ Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and Respiratory System *CID* 2003; 37:95-99.
- ❖ Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F: Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis*, 1988. 157(5):918-924.
- ❖ Roiz MP, Peralta FG, Valle R, Arjona R: Microbiological diagnosis of brucellosis. *J Clin Microbiol*, 1998. 36(6):1819
- ❖ Rubinstein E: Management of Brucellosis. *Intracellular Bacterial Infections*. Pechere EJ, (Ed), Cambridge Med Pub, 1996. p:93–96
- ❖ Sanchez Sousa A, Torres C, Campello MG et al: Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol*, 1990. 43(1): 79–81.
- ❖ Sarı İ, Altuntas F, Hacıoğlu S, Kocyigit I, Sevinç A, Sacar S et al. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol* 2008; 83: 334-9.
- ❖ Serter G, Karakartal G, Günhan C, Büke M, Yüce K, Dreli D. Clinical picture in adult brucellosis-typical and unusual. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, ed. *Brucella*

- and Brucellosis in man and animals. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991; 16:101-7.
- ❖ Shalev H, Abramson O, Levy J. Hematologic manifestations of Brucellosis in children. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13 : 543- 4.
 - ❖ Shapiro DS, Wong JD. *Brucella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington D.C.: ASM Press, 1999; 625-631.
 - ❖ Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinoza A, Castillejos ML, Abad L: Brucellar spondylitis: review of cases and literature survey. *CID* 1999; 29: 1440-1449.
 - ❖ Sowa BA, Kelly KA, Frey M, Adams LG: SDS-soluble and peptidoglycan-bound proteins in the outer membrane-peptidoglycan complex of *Brucella abortus*, *Vet Microbiol* 1991; 27:351.
 - ❖ Sözen TH. Bruselloz. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1, Sistemlere göre enfeksiyonlar,2002. S: 636-642.
 - ❖ Sözen TH: Bruselloz. İnfeksiyon Hastalıkları. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitabevi. Ankara, 1996. 476–491
 - ❖ Sümerkan B: *Brucella* türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2. Cilt Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (Editörler), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002. S:1647-1652
 - ❖ Tasbakan MI, Yamazhan T, Gökengin D, Arda B, Sertpolat M, Ulusoy S et al. Brucellosis: a retrospective evaluation. *Trop Doct* 2003; 33: 151-3.
 - ❖ Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, ve ark. Bruselloz: 238 olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon dergisi*. 1998; 12: 307–12.
 - ❖ Thalhammer F, Eberl G, Kopetzki-Kogler U: Unusual route of transmission for *Brucella abortus*. *Clin Infect Dis*, 1998. 26(3):763–764
 - ❖ Tümbay E, Hilmi S, Ang Ö DNA Analysis of *Brucella* Species: An Update *Brucella* and Brucellosis in Man and Animals. . Ege University Press, İzmir; 1991. S:11–25,
 - ❖ Vizcaino N, Kittelberger R, Cloeckert A, Marin CM, Fernandez-Lago L: Minor nucleotide substitutions in the omp31 gene of *Brucella ovis* result in antigenic differences in the major outer membrane protein that it encodes compared to those of the other *Brucella* species, *Infect Immun* 2001; 69:7020.

- ❖ Williams E: The Mediterranean Fever Commission: Its origin and achievements. In: Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects. Young EJ, Corbel MJ, (eds), CRC Pres, Boca Raton, Fla, 1989. S:11–23.
- ❖ Yalaz M, Arslan MT, Kurugöl Z. Thrombocytopenic purpura as only manifestation of brucellosis in a child. Turk J Pediatr 2004; 46: 265-7.
- ❖ Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E: Thrombocytopenic purpura associated With brucellosis.: report of 2 cases and literature review. Clin Infect Dis 2000; 31: 904.
- ❖ Young EJ. *Brucella species*. In : Mandel GI, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious Diseases. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000; 2386-2393.
- ❖ Z. Abdi-Liae, A. Soudbakhsh*, S. Jafari, H. Emadi and K. Tomaj. Hematological manifestations of brucellosis in Iran. *Acta Medica Iranica*, 2007; 45(2): 145-148;

ÖZGEÇMİŞİM

1965 yılında Van'da doğdum. 1985 yılında Van Ticaret Lisesi'nden mezun olduktan sonra, 1986 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. 1992 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra, 1 yıla yakın Malatya'nın Kuluncak ilçesi Merkez Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. İzmir Bergama 3 Nolu Sağlık Ocağında 2 yıl kadar çalıştıktan sonra İzmir bayraklı 1 nolu sağlık ocağına atandım 6 yıl burada çalıştım. 2002–2004 tarihleri arasında van'da 5 nolu merkez sağlık ocağında görev yaptım. 2004 Eylül TUS sınavıyla Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladım. 'Hematolojik Bulgularla Seyreden Bruselloz Hastalarında Kemik İliği Biyopsi Sonuçları'nın *Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi*' konulu uzmanlık teziyle uzmanlık eğitimini tamamladım.