

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Hürrem BODUR

**2005-2008 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP
EDİLEN 161 BRUSELLOZ OLGUSUNUN PROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bircan ÜNAL KAYAASLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esragül AKINCI

ANKARA - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgilerini aktararak Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji dalında yetişmemi sağlayan Klinik Şefim Sayın Doç. Dr. Hürrem Bodur’a, asistanlığım boyunca ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili Klinik Şef Yardımcım Doç. Dr. Esragül Akıncı’ya en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Klinik Şef Yardımcım Doç. Dr. Meltem Arzu Yetkin’e, Uz. Dr. Selim Eren şahsında tüm uzmanlarıma, birlikte çalıştığımız asistanlık dönemi boyunca desteğini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında beni yalnız bırakmayan sevgili ailem, eşim ve canım oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığımız süre boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen Klinik Şef Yardımcım merhum Uzm. Dr. Mustafa Aydın Çevik’i saygı ve rahmetle anıyorum.

Dr. Bircan Ünal Kayaaslan
Ankara-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
HASTALAR VE METOD.....	36
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA VE SONUÇ	56
ÖZET.....	69
KAYNAKLAR	72

GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz tüm dünyada yaygın görülen bir hastalık olup ülkemizde endemiktir. Klinik semptom ve bulguları hastalığa özgü olmadığından kolaylıkla diğer enfeksiyon hastalıkları ile karışabilmekte ve akla getirilmediğinde atlanabilmektedir. Vücutta tüm organ ve sistemleri tutabilen hastalık, ülkemizde ciddi halk sağlığı sorunlarına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde takip ve tedavi edilen bruselloz olgularının demografik ve klinik özellikleri, sistem ve organ tutulumları, kullanılan tanı yöntemleri, uygulanan tedavi protokolleri ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Bruselloz ülkemizin de içinde olduğu bir çok ülkede endemik olarak seyreden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Tarih boyunca ‘Malta humması, Akdeniz ateşi, ondulan ateş, Bang ateşi ’ gibi isimler ile tanımlanmıştır (1, 2, 3).

Tarihçe

Bruselloz hastalığının ilk tarifi 1861 yılında Marston tarafından yapılmıştır. Brusella 1887 yılında Sir David Bruce tarafından Malta adasında, Malta humması adı verilen hastalıktan ölmüş İngiliz askerlerinin dalağından izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. (3, 4). Danimarka’da Bang 1895 yılında sığırlarda *Brucella abortus*’u düşük etkeni olarak göstermiştir (3). 1905 yılında Zammit, keçilerin bruselloz için rezervuar olduğunu göstermiş ve pastörize edilmemiş süt tüketiminin engellenmesi ile hastalığın insidansında azalma sağlanmıştır (5). ABD’de 1914’te Traum prematüre doğan domuz yavrularının karaciğer, dalak ve böbreklerinden *Brucella suis*’i izole etmiştir (2, 3, 4). Bu türlerin birbirleriyle ilişkileri 1920’lerde fark edilmiş ve genusun adı Sir David Bruce’a ithafen *Brucella* olarak isimlendirilmiştir (3, 4). Bunları, Avusturalya ve Yeni Zelanda’da epididimitli koçlardan *Brusella ovis*, ABD’nin Utah eyaletinde orman kenesinden *Brucella neotomae*, Rusya ve Alaska’da ren geyiğinden *Brucella rangiferi tarandi*’nin izole edilmesi takip etmiştir. Av köpeklerinde salgınlar yapan *Brucella canis* ise ilk kez 1977’lerde bir kadın hastada saptanmıştır (2). Son yıllarda deniz memelilerinden *Brucella maris* izole edilmiştir. Fok ve ayı balıklarından izole edilenlere *Brucella pinnipediae*, yunus ve balinalardan izole edilenlere *Brucella cetecae* tür ismi verilmek üzere DNA gen analizi ile iki gruba ayrılmıştır (3).

Ülkemizde ilk bruselloz olgusu 1915 yılında Dr. Abdulkadir Noyan, Hüsametkin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından bir askerde saptanmıştır. Sığırlarda ilk izolasyon 1931 yılında Berke tarafından yapılırken, koyunlarda Aktan ve Köylüoğlu tarafından 1944 yılında *Brucella melitensis* izole edilmiştir (6, 7).

Epidemiyoloji

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık dünyanın her yerinde görülebilmekle birlikte Arap ve Hint yarımadaları, Akdeniz ülkeleri, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir (4, 8, 9). Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni olgu bildirilmektedir (7, 5). İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir (10, 11, 12).

Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde sığır ve koyunlarda yaygındır (13). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1999 yılında bildirilen yeni olgu sayısı 11.462 ve insidansı 17.4/100.000 iken 2004 yılında 18.264 yeni olgu rapor edilmiştir. Olgular genellikle güney ve güneydoğu illerinden bildirilmiştir (3, 14).

Enfeksiyon insanlara başta pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, krema, dondurma, tereyağı) tüketilmesi, ciltteki sıyrık veya kesiklerden enfekte hayvan veya hayvan sekresyonları ile direkt veya indirekt temas, enfekte aeresollarin inhalasyonu veya konjonktivaya inokülasyonu olmak üzere başlıca üç yolla bulaşmaktadır (3, 4).

Bruselloz hayvanlarda kronik enfeksiyona neden olmaktadır ve hayat boyu devam etmektedir. Ergin ve gebe hayvanlar bruselloza daha duyarlıdır. Etken sıklıkla hayvanın üreme organlarına yerleşir. Gebe hayvanlarda kotiledonlara yerleşen bakterinin meydana getirdiği enfeksiyon, yavrunun yeterli beslenmesinin engelleyerek düşüğe neden olur. Erkek hayvanlarda ise testislere yerleşerek kısırlığa neden olur (13). Bakteri enfekte hayvanın et, süt, idrar gibi vücut sıvılarında ve gebelik materyalinde bulunur. Bu nedenle hayvan yetiştiricileri, veterinerler, mezbaha işçileri ve laboratuvar çalışanları mesleki risk altındadır (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), *Brucella* türlerinin risk grubunu III olarak belirlemiştir. Bu da maruz kalanlar için riskin yüksek olduğunu göstermektedir. Toplumun farklı kesimlerinden yapılmış olan seroepidemiolojik çalışmalarda; risk grubunda olmayanlarda %1.8, kasap, besiciler, mezbaha ve mandıra çalışanları gibi riskli kesimlerde %6 oranında

seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (3). Enfekte materyale maruziyet sonrası enfeksiyon gelişme oranı, bulaşma yoluna ve enfekte materyaldeki bakteri miktarına göre değişmekle birlikte %30-100 olarak bildirilmiştir (3).

İyi pişirilmemiş kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketimi hastalığın toplumda yaygın olmasında en önemli kaynaktır. Yoğurt kaynamış süt ile yapıldığından ve mayalanma ile asidik ortam oluştuğundan bulaş için kaynak oluşturmaz. Yine kaynamış süt ile yapılan kaşar peyniri ile de hastalık bulaşmaz. Et ürünleri genellikle pişirilerek tüketildiğinden ve ette bakteri sayısı az olduğundan nadiren bruselloza neden olur. Ancak enfekte hayvanın özellikle karaciğer, dalak gibi retiküloendotelyal sistem organlarının pişirilmeden yenmesi ile etken alınabilir (3, 4, 15).

İnsandan insana bulaş çok nadir olmasına karşın organ nakli ve cinsel yolla bulaş olduğuna dair yayınlar vardır (4). Spermdede bakteri üretilmesi de cinsel yolla bulaşın olabileceği düşüncesini desteklemektedir (16, 17, 18). Ayrıca kan transfüzyonu ile de insandan insana bulaş bildirilmiştir (3). Literatürde intrauterin geçtiği tahmin edilen olgular bildirilmiştir. İntrauterin geçiş ek olarak anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (19, 20, 21). Grave ve Sturm'un ortaya koydukları, alışılmadık bir bulaş yolu da, sığır fetal ve plasental hücreleriyle yapılan kozmetik ürünlerin kullanımı ile bulaştır (22).

Ülkemizde bruselloz her yaş ve cinste görülmekle beraber en sık 15-35 yaş grubunda görülmektedir. Yaz aylarında kırsal alan ziyaretinde artış olması, taze peynir ve krema tarzında yağları taze olarak tüketiminin artması yaz aylarında enfeksiyonun 4 kat daha sık görülmesine neden olmaktadır (13).

Sınıflandırma

Brusella türleri 1957 yılında '*Brucellaceae*' ailesi içinde sınıflandırılmışlardır. 1974 ve 1984 yıllarında *Bordetella* gibi sınıfı belli olmayanlar arasında yer almış, daha sonra yapılan moleküler genetik çalışmalar bakterinin

filogenetik olarak *Agrobacterium*, *Orchrobacterium*, *Rhodobacter*, *Rhizibium*, *Bartonella* ve *Rickettsia* ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Bakteri yukarıdaki mikroorganizmaları da içeren *Proteobacteria* sınıfının alfa2 alt grubunda tanımlanmaktadır (23).

Özellikle patojenite ve konak seçimi göz önüne alınarak günümüzde 6 tür tanımlanmıştır. Bunlar; *B.melitensis*, *B.abortus*, *B.suis*, *B.canis*, *B.ovis* ve *B.neotomea*'dır. *B.ovis* ve *B.neotomea* dışındakiler insan için patojendir. Deniz memelilerinden izole edilmiş olan *B.maris*, *B.pinnipediae* ve *B.ceteceae* türleri henüz sınıflandırmada yerini almamıştır (24). *B.melitensis* biovar 1, 2, 3 koyun, keçi ve develerde, *Brucella abortus* biovar 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 9 ineklerde, *Brucella suis* biovar 1, 2, 3 domuzlarda, biovar 4 geyiklerde, biovar 5 küçük kemirgenlerde, *Brucella ovis* koçlarda, *Brucella canis* köpek, tilki ve kurtlarda, *Brucella neotomea* ratlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır (1, 25).

Mikrobiyolojik Özellikler

Brucella bakterileri 0,6-1,5 µm boyutunda, gram negatif, hareketsiz, sporsuz, küçük kokobasil veya kısa basil şeklindedir. Küçük olduklarından, moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Basiller genellikle tek, ya da çift şekilde görülürler. Sıvı besiyerinden hazırlanan preperatlarda 4-6'lı zincirler şeklinde bulunur. Organizmadan yeni ayrıldıkları zaman (smooth) S tipi kolonilerde, mukoid koloni oluşturan suşlarda ince bir kapsül oluşturduğu görülür. Pasajlarda ve (rough) R koloni şekillerinde ise bu kapsülleri kaybolur (2, 4, 5, 26).

Brusella türleri intraselüler yaşadıklarından, beslenme ihtiyaçları kompleksir. Organizmadan yeni ayrıldıklarında besiyerlerinde yavaş ürerler. Genel kullanım besiyerlerinde üremede güçlük gösterdiklerinden özellikle ilk izolasyonda kompleks besiyeri kullanılması gerekir. Özellikle serum, gliserin ve glikozlu besiyerlerinde üremeyi tercih ederler. Aerop ve mikroaerofil bakterilerdir, karbondioksitli ortam ile üremeleri artırılır (27). *B.abortus* ve *B.suis*'in birçok biyovarı ilk izolasyonları için

%5-10 karbondioksitli ortama ihtiyaç duyarlar. Birkaç pasaj sonrası karbondioksitsiz normal aerobik şartlarda üreyebilirler (4, 27).

Brucella kökenlerinin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyarlar. Kan ve serum ile zenginleştirilmiş, pepton kökenli herhangi bir besiyeri üretilmeleri için kullanılabilir (3, 24). Özellikle kanlı jelöz, serum dekstrozu agar, gliserollü dekstrozu agar, patates agar, tryptose agar, karaciğer infüzyon agar, tripticase agar, albumin agar, brucella agar ve brucella K vitaminli agar üretilmeleri için kullanılabilir (3, 27). MacConkey, EMB ve diğer enterik besiyerlerinde üremezler (1). Serum dekstrozu agar ve diğer saydam besiyerlerinde 48 saatten sonra şeffaf, yüzeyden kabarık, konveks, parlak yüzeyli koloniler oluştururlar (24). Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonileri eski kültürlerde esmer renkte görülebilir (2). Optimal üreme ısıları 37 C° olmakla beraber 10-40 C°'de üreyebilirler. Optimal üreme pH 6.7-7.4 arasındadır (2, 24). İnkübasyondan 2-3 gün sonra kolonileri görülebilir, ancak 4-5 gün sonra 2-3 mm büyüklüğe ulaşırlar (2).

Brucella türlerinde katalaz her zaman pozitif, ancak oksidaz ve üreaz aktivitesi, H₂S oluşturma özellikleri değişkendir (4). Karbonhidratlardan asit ve gaz yapmamakla beraber, glikozu az miktarda kullanırlar. Sütte hafif alkali reaksiyon yapar, jelatini eritmez ve indol oluşturmazlar (2). Metil kırmızısı ve Voges Proskauer testleri negatiftir (24).

Brucella türleri ısı ve dezenfektanlara karşı dayanıksız olup, 60°C'de 10 dakikada, %1 fenol eriyiğinde ise 15 dakikada ölürler (2, 3). Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir (13). İnsan idrarında 1 hafta, hayvan feçesinde 100 gün canlı kaldığı gösterilmiştir. Enfekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içerende ise 30 gün ve düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün yaşayabilirler. Ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay canlı kaldığı gösterilmiştir (3). Toprakta 10 hafta, keçi sütünden yapılmış peynirde soğukta 6 aya kadar canlılıklarını sürdürebilirler (24). Isıya,

radasyona ve sık kullanılan dezenfektanlara oldukça duyarlıdırlar ve pastörizasyonla öölürler (5).

***Brucella* Türlerinin İdentifikasyonu**

Brucella türlerinde identifikasyon için öncelikle kuşkulu kolonilerden saf kültür ekimi yapılması gerekmektedir (27). *Brusella* türleri ve biovarların ayırımı kültür ortamında üremeleri, oksidatif metabolizma testleri ve *Brusella* fajları ile erimelerine göre yapılır (3). Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) önerdiği standart yöntemler; biyokimyasal özellikler (CO₂ ihtiyacı, H₂S üretimi), boyalara duyarlılık (bazik fuksin, thionin) brucella-faj lizisi değerlendirilmesi, A ve M monospesifik antiserumlarla aglütinasyondur (1, 4, 27, 28) *Brusella* genusu yukarıda sayılan özelliklerine göre 7 türe ayrılır. DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarında türler arasında % 95'in üzerinde homoloji olması özel konaklara uyum için alt türleri olan monospesifik genus olduğunu göstermektedir (3, 4).

Tablo 1. *Brucella* türlerinin ayırt edici özellikleri.

Tür	Biovar	CO ₂ ihtiyacı	Üreaz etkinliği	H ₂ S üretimi	Boyalarda Üreme					Aglütinasyon			Tb fajı eritme	
					Tiyonin			Bazik fuksin		Anti A	Anti M	Anti R	RTD	10000xRTD
					a	b	c	a	b	-	+	-	-	-
<i>B. melitensis</i>	1	-	D	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
	2	-	D	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
	3	-	D	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
<i>B. abortus</i>	1	±	1-2h	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+
	2	+	1-2h	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
	3	±	1-2h	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	4	±	1-2h	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+
	5	-	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	6	-	1-2h	±	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	7	-	1-2h	±	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	8	+	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
	9	±	1-2h	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+
<i>B. suis</i>	1	-	0-30dk	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	2	-	0-30dk	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
	3	-	0-30dk	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>B. rangifer</i>	4	-	0-30dk	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
<i>B. neotomae</i>	1	-	0-30dk	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+
<i>B. ovis</i>	1	+	0	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
<i>B. canis</i>	1	-	0-30dk	-	+	+	+	-	±	-	-	+	-	-

B. suis 15-20 dakikada, *B. abortus* 2 saatten sonra üreaz etkinliği gösterirken, *B. melitensis* saatler sonra veya olumsuz sonuç vermektedir (27). *B. melitensis*, *B. canis* ve *B. ovis* H₂S oluşturmazken, *B. abortus*, *B. suis* biyovar 1 ve *B. neotomae* H₂S olumludurlar (Tablo-1, 1).

Bazik fuksin ve tiyonin varlığında *Brucella* suşlarının üreme kabiliyetlerinin saptanması, biyotiplendirmede kullanılan testlerden birisidir. Tiyonin, bazik fuksin, kristal viole ve pironin gibi maddelerin besiyerine eklenmesi durumunda *B. melitensis* üremesi devam etmekte iken, *B. abortus* üremesi tiyonin tarafından inhibe edilmekte, *B. suis* ise tiyonin dışı boyalarla inhibe olmaktadır (1, 27).

Tbilisi (Tb) fajı olarak isimlendirilen bir faj *B. abortus*'u erittiği halde standart şartlarda diğerlerini etkilemez (2).

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*'de A antijeni fazla, M antijeni az, *B. melitensis*'te ise M antijeni fazla, A antijeni az miktardadır (2).

Biyokimyasal özellikler, boya maddelerinin üremeleri üzerine farklı etkisi, antijen yapıları ve Tb fajına olan duyarlılıklarına göre *B.abortus*'ta 7, *B.melitensis*'te 3, *B.suis*'te 5 biovar ayırt edilmiştir (1, 12).

Virülans ve Patogenez

Brucella spp. fakültatif intraselüler mikroorganizmalardır. Hücre içi bakterilere karşı bağışıklıktaki asıl mekanizma fagositozudur. Ancak patojenik intraselüler bakteriler mononükleer fagositler içerisinde öldürülmeye rölatif olarak dirençlidirler (2). Vücuda giren brusella bakterileri mukozal invazyon sonrasında polimorfonükleer (PMN) ve mononükleer fagositer hücreler tarafından alınarak fagozom-lizozom oluşumu ile hızla harabolurken, %15-30'u konağın fagositer hücreleri içinde yaşamaya ve çoğalmaya devam etmektedirler (29). *Brucella* türlerinin PMN lökositler içinde öldürme mekanizmalarından kaçış mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bununla ilgili bazı mekanizmalar suçlanmaktadır. Nötrofillerde primer ve sekonder degranülasyonun engellenmesi, mikroorganizma tarafından üretilen adenozin monofosfat ve guanin monofosfat gibi ürünlerin miyeloperoksidaz-H₂O₂ sistemini baskılaması, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunun engellenmesi ve oksidatif hasara karşı koyan Cu-Zn süperoksit dismutaz gibi bazı maddeler sentez edilmesi gibi faktörlerinin korunmada rolü olduğu sanılmaktadır (3, 4, 30).

Mukozal yüzeylerden alınan mikroorganizma ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaptıktan sonra hematojen yolla dalak, lenf nodları, kemik iliği, karaciğer gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarınca sekestre edilir. Eklemler, kalp, böbrekler, santral sinir sistemi, testis ve overler brusellanın diğer lokalize olabildiği organlardır (1, 3, 4, 12).

Konağın immün sistemi, aldığı enfeksiyöz inokulum ve bulaş yolu brusellozun seyrini etkileyen faktörlerdir. Düşük mide pH'sı *B.abortus* enfeksiyonlarından korunmada *B.melitensis*'e göre daha etkilidir. Antiasit ve H₂

reseptör blokörlerinin kullanımı besin kaynaklı enfeksiyon gelişimini artırmaktadır (1, 3).

Brusellozda kulakça süresi 2-3 haftadır (3). Bu süre alınan bakteri sayısı ve vücuda giriş yoluna göre değişir (4, 24). Ateş, kilo kaybı gibi bazı semptomlar, brusella antijenlerine ve endotoksinine karşı gelişen aşırı duyarlılıktan kaynaklanmaktadır (30). Tutulumun olduğu dokulardaki PMN hücrelerin dejenerasyonu ile bakteriler hücre dışına salınır. Daha sonra makrofaj ve monositler tarafından endositoz ile tekrar hücre içine alınırlar, burada yaşamaya devam ederler ve hücre ölümü ile tekrar hücre dışına çıkarlar. Brusellozda görülen ondulan ateş bakteri ve lipopolisakkarit (LPS) yapı gibi çeşitli bakteri ürünlerinin fagositer hücrelerden periyodik olarak salınmasına bağlıdır. Etkenin diğer doku ve organlara yayılmasıyla insan brusellozunun çeşitli klinik belirtileri ortaya çıkar (1, 4, 8).

Brusellalarda virulansdan sorumlu majör hücre duvarı yapısı smooth lipopolisakkarit (S-LPS)'dir. S-LPS içeren suşlar insan serumunun bakterisidal etkisine karşı daha dirençlidir (12). Dolayısıyla S-LPS taşımayan *B. canis* ve *B. ovis* suşları, düşük virülansa sahiptirler ve serumun antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar. Hastalığın akut döneminde brusella LPS yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorlar bakteriyi opsonize ederek makrofajlar tarafından fagosite edilmelerini kolaylaştırır ve reenfeksiyondan korunmada önemli rol oynarlar. Hayvan modellerinde S-LPS antijenine karşı üretilen antikorların enfeksiyondan koruyucu olduğu ve S-LPS'ini kaybeden suşların patojenitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. S-LPS'ler ayrıca antijenik çapraz reaksiyonlardan da sorumludur (1, 4, 12, 24, 25) .

Virulan brusella bakterisinin temel eliminasyonu, Th1 tipi hücresel aracılı immunité gelişimi ile birlikte makrofaj aktivasyonuna dayanır. Antibrusella aktivitedeki temel sitokin cevabı; makrofajlardan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), TNF- γ , interlökin-1 (IL-1) ve IL-12 salınımıdır (4). İnsanlarda *B.suis* ile enfekte makrofajların IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10'u da içeren kemokinleri ürettiği ancak TNF- α üretiminin olmadığı gösterilmiştir (3). Caron ve arkadaşları *Brucella* türlerinin yüksek moleköl ağırlıklı protein üreterek aktive insan makrofajlarından eksprese edilen TNF- α 'nın yapım ve salınımını spesifik olarak inhibe ettiğini göstermiştir. Bu

mekanizma muhtemelen brusellanın konak savunmasından ve intraselüler persistansından sorumludur (1). TNF-alfa üretiminin olmaması, bakterinin dış membran protein olan Omp25'in TNF-alfa üzerindeki negatif etkisine bağlıdır. Bu etki sadece insanda görülmektedir, deney farelerinde böyle bir etki gösterilememiştir. Farelerde enfeksiyondan sonra hızla ve çok miktarda TNF-alfa üretimi olmakta ve fagositozdan 6-7 saat sonra pik yapmaktadır (3).

IFN- γ makrofaj aktivasyonu, reaktif oksijen elementleri ve nitrojen üretimi, apoptozun indüksiyonu, hücre farklılaşması ve sitokin üretimi, IgG'nin IgG2a'ya dönüşümünün sağlanması, antijen sunan moleküllerin ekspresyonunda artışa neden olarak bruselloz patogenezisinde önemli rol oynar. IL-12 ise IFN-gama üretiminin kontrolünü sağlar (3).

Brusella enfeksiyonları insanlarda; PMN hücreler, epiteloid hücreler, lenfositler ve az sayıda dev hücre içeren küçük granülom oluşumuna neden olur. Bu granümatöz cevap *B.abortus* enfeksiyonlarının karakteristik özelliğidir. *B.melitensis* enfeksiyonlarında granülomlar çok küçüktür ve sıklıkla toksemiye işaret eder. *B.suis* ise daha çok dalak ve eklemlerde kronik apse formasyonu ile karşımıza çıkar. Bakteri yayılımını sınırlayan doku proliferasyonunun oluşmasında, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun önemli rolü olduğuna inanılmaktadır (4, 30).

Brusella ile enfekte konakta hem hücresel, hem de humoral immün yanıt oluşur. Humoral antikorlar brusella enfeksiyonuna karşı koruyucu olmakla birlikte, esas olarak hücresel immün sistem iyileşmede rol oynamaktadır (3, 4). Humoral immünitenin oluşması reenfeksiyondan korunmayı sağlar. Bununla birlikte, brusellozun bakterisidal fazı hücresel immünitenin oluşmasıyla gerçekleşir. Humoral immün yanıt oluşurken önce IgM tipi antikorlar meydana gelir ve bunu ikinci haftada IgG tipi antikorların oluşumu izler. Daha sonra her iki antikor titresi de yükselir. İyileşme döneminde IgG tipi antikorların titresi birkaç ay içerisinde düşer, buna karşılık düşük düzeyde IgM antikorları enfeksiyondan birkaç yıl sonra da serumda bulunur. IgG tipi antikorların kalıcı olması ya da ikinci kez titrenin yükselmesi enfeksiyonun devam ettiğini veya relapsı gösterir (3, 4). Tedaviye yanıt veren olgularda ise tedavi başlangıcından itibaren 6. aya doğru kaybolurlar ya da minimale

inerler. Bazı olgularda düşük titrelerdeki IgM tipi antikorlar aktif enfeksiyon olmaksızın aylar yada yıllarca devam eder. IgG tipi antikorların titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (3). IgA ve IgG titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü (relaps) akla getirmelidir. Tedaviyi takiben IgG antikorlarının yüksek seviyede devam etmesi veya yavaş düşmesi nüks olmaksızın fokal enfeksiyonun varlığı ile de ilişkili olabilir (1, 3).

Klinik Bulgular

Bruselloz sistemik seyreden bir hastalıktır. Nonspesifik semptomlarla başlaması ve klinik spektrumunun geniş olması nedeniyle başlangıçta tanı koymak güçtür (1, 5). İnkübasyon periyodu 2-3 haftadır (1 hafta - 3 ay). Başlangıç sessiz veya akut olabilir (3, 31). Hastalık genellikle ateş, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji ve artralji ile başlar. Hastalar genellikle bruselloz tanısı konulmadan önce ateş nedeni ile nonspesifik antibiyotik aldıkları için klinik tabloda farklılıklar görülmektedir (2, 3). Brusellozda ateş genellikle remittan ve intermittan olarak seyretmektedir. Hastaların az bir kısmında, özellikle uzun süre antibiyotik kullanmayan hastalarda ‘ondülan ateş’ paterni görülmektedir. Ateş üşüme ile 38-39°C’ye kadar çıkar, her gün yarım derecelik bir artışla 40°C’ye yükselebilir. Ateş genelde akşam üzeri ve geceleri olur, sabaha karşı bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş 37°C’ye kadar düşer, 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben ateşin tekrar yükseldiği görülür. Bu ateş şekli bruselloz için tipik “ondülan ateş” paterni olarak tanımlanmaktadır (2, 4, 12). Hodgkin hastalığında da buna benzer bir ateş görülür ve ‘pel-ebstein tipi’ ateş olarak isimlendirilir (2). Hasta ateşsiz dönemler arasında kendini iyi hisseder. Bu semptomların ortaya çıkışı ve periyodun uzunluğu, dokularda oluşan granülomların içindeki bakteri veya LPS gibi bakteriyel ürünlerin dolaşıma katılması ile ilişkilidir (1).

Bazı hastalar ağızlarında garip tattan yakınırırlar. Depresyon izlenebilir ve diğer semptomların ağırlığından bağımsızdır. Somatik şikayetlerin fazlalığı ile

karşılaştırıldığında fiziksel anormallikler daha nadirdir. Ilımlı lenfadenopati olguların %10-20'sinde, splenomegali veya hepatomegali %20-30'unda mevcuttur (3, 4, 31). Ayrıca bazı hastalarda eritema nodozum benzeri lezyonlar, makülopapüler veya papülonodüler raşlar şeklinde cilt bulguları izlenebilir (1).

Hastalık daha çok genç ve erişkin yaş gruplarındakileri tutar. İnfant ve yaşlılarda insidansı düşüktür. Yaşlılar ile gençler arasında hastalığın seyri ve komplikasyonlar açısından bir fark yoktur. Sadece spinal komplikasyonlar yaşlılarda daha ağır seyreder (32).

Asemptomatik veya subklinik bruselloz genellikle çiftçiler, mezbaha çalışanları ve veterinerlerde gözlenir. Hastalığın semptom ve bulguları yoktur. Tanı pozitif serolojik testler ile konur (3).

Bruselloz klinik olarak semptomların süresine göre akut (< 8 hafta), subakut (8-52 hafta) ve kronik (> 1 yıl) olmak üzere üç formda seyretmektedir. Belirli bir organ tutulumu ön planda ise hastalık “fokal” veya “lokalize” olarak tanımlanır. Fokal hastalık akut formun bir komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, kronik brusellozun klinik tablosunu da oluşturabilir (3, 33).

1- Akut bruselloz: Brusellozun tipik klinik formudur. Semptomların süresi 8 haftadan kısadır. Hafif klinik tablodan çok ağır seyirli toksik görünüme kadar değişen klinik formlar görülebilir. Olguların yarısında başlangıç anidir. Özellikle *B.melitensis*'nin etken olduğu enfeksiyonlarda sepsis şeklinde başlangıç ve fulminan seyir görülebilir. Hafif ve orta seyirli hastalarda soğuk algınlığı benzeri özgül olmayan belirtiler vardır. Ateş hastaların %85'inden fazlasında 38.5 °C'nin üzerindedir ve genellikle geceleri yükselmektedir. Hastalarda bol terleme, miyalji, artralji, baş ağrısı, sırt ağrısı vardır. Ayrıca ilk 3-4 haftada anoreksia, kabızlık ve kilo kaybı sık görülmektedir. Fizik muayenede ateş, aksiler ve servikal lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali sıktır. Brusella enfeksiyonunun diğer tiplerinde hepatomegali oldukça nadirdir. Bu dönemde herhangi bir organ tutulumu olabilir, ancak en sık artritis görülmektedir. Olguların yaklaşık üçte birinde lökopeni görülür. Bazı olgularda anemi ve trombositopeni görülür (3, 5, 24, 30, 31, 34).

2- Subakut brucelloz: Semptomların başlangıç süresi 8-52 hafta arasındadır. Eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi alan ve yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenir. Klinik tablo değişkendir ve ülkemizde sebebi bilinmeyen ateşin en önemli nedenlerindendir. Semptomlar daha hafiftir. Bu hastalarda en sık belirtiler yorgunluk, sinirlilik, baş ağrısı, bel ağrısı ile ateşin ondulan hal almasıdır. Artrit daha sıktır ve genç erişkin hastalarda epididimorşitin sık görüldüğü evredir (3, 5, 31).

3- Kronik brucelloz: Semptomların bir yıldan uzun sürmesi halinde enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Akut faz relaps, kronik lokalize enfeksiyon gelişimi ve kronik yorgunluk sendromu gibi spesifik olmayan bir tabloya yol açarak kronik enfeksiyona dönüşebilir (35). Kronik enfeksiyonda karaciğer, dalak, kemik, eklem ve diğer dokularda persistan süpüratif bir odak vardır. Nüks ve komplikasyonların izlendiği evredir. Çocuklarda nadir olup, yaşlılarda sık görülmektedir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz kas ağrıları ve baş ağrısı gibi depresif belirtiler ön plandadır. Kronik yorgunluk sendromuna benzer. Oküler hasar (episklerit, üveit) ve spondilit izlenebilir. Ateş, hepatik ve hematolojik komplikasyonlar nadirdir. Semptomlar uzun süre sonra tekrarlayabilir. Bu dönemde bakteri izolasyonu kemik iliğinden yapılabilir. Kan kültüründen ise daha düşük oranda izole edilebilmektedir. IgG titresinin sebat etmesi kronik brucellozun önemli bir laboratuvar bulgusudur (3, 4, 5).

Bazı hastalarda, tedavi sonrası aşırı yorgunluk gibi spesifik olmayan şikayetlerin uzun süre devam ettiği gecikmiş bir konvelesan dönem görülür. Ancak hastalığa ait objektif bulgular veya antikor titresinde artış yoktur. İyileşmenin gecikmesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır ancak enfeksiyonun alevlendirdiği psikonevroz nedeniyle hastaların şikâyetlerinin devam edebileceğine inanılmaktadır (3, 4).

Tedavi sonrası birkaç ay içinde ortaya çıkan brucella enfeksiyonları relapsa ya da reenfeksiyona bağlıdır. Bakteriyolojik relaps genellikle tedavinin bitiminden sonraki 3-6 ay içinde görülmektedir ve antibiyotik direnci ile ilişkili değildir (36, 37).

Komplikasyonlar

Brusella enfeksiyonları, akut sistemik belirtilerin yanı sıra veya bunlar olmadan, özgül organ tutulumlarıyla da ortaya çıkabilir. Bu durum lokalize brucelloz ya da komplikasyon olarak da adlandırılan organ veya sistem tutulumlarıdır.

1. Gastrointestinal Sistem

İştahsızlık, bulantı, kusma, abdominal ağrı, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal sistem şikayetleri brucellozlu hastaların %70'inde saptanmaktadır. Patolojik lezyon olarak intestinal mukozada hiperemi ve peyer plaklarındaki inflamasyon bildirilmiştir (20). *B. melitensis*'e bağlı akut ileit ve kolit gibi tablolar görülmüştür (3, 4, 24, 31).

2. Hepatobiliyer Sistem

RES'in en önemli organı olan karaciğer tutulumu brucellozda sıktır. Ancak karaciğer enzimleri normaldir veya hafif yüksek olarak ölçülür (4, 12, 31). Akut brucellozda karaciğer enzimlerinde yükselme ile birlikte hepatosplenomegali hastaların %50'sinde görülür. Karaciğer ve dalak tutulumu brucellozda genellikle hafiftir ve antimikrobiyal tedavi ile düzelir (31). Karaciğer patolojisinin spektrumu ise etkene göre oldukça değişkendir (4). Granüloma oluşumu *B. melitensis* ve *B. abortus* enfeksiyonlarının her ikisinde de görülebilmektedir *B. abortus* sarkoidozdan ayırımı çok güç epiteloit granülomlara neden olabilir. Bruselloma olarak ta tanımlanan granümatöz lezyon brucellozun endemik olduğu bölgelerde sık görülür. Klinik ve serolojik bulgularla beraber tomografide lezyon sınırlarının düzensiz olması, kalsifikasyon ve kontrast tutulumunun gözlenmesi ile tanıya gidilir. Tüberküloz, hepatokarsinom, metastatik neoplazmlar ve apse ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (4, 31).

B.melitensis enfeksiyonlarında viral hepatit benzeri diffüz non-spesifik inflamasyon, parankimal nekroz odakları çevresinde mononükleer hücre birikimi görülebilmektedir. Bazı vakalarda epitelioid granülom oluşumu bildirilmiştir. Karaciğer ve dalakta süpüratif enfeksiyon gelişmesi *B.melitensis* ve *B.suis*’te diğer etkenlere göre daha yaygın görülmektedir. Brusellozda oluşan hepatik lezyonlar antibiyotik tedavisine iyi yanıt vermektedir ve inflamasyonun şiddetine rağmen hepatit C veya alkolizm gibi diğer nedenlerin yokluğunda siroz gelişmemektedir. Nadir olarak kolesistit, pankreatit ve spontan peritonit gelişmesine neden olabilir (3,4, 31, 35).

3. Osteoartiküler sistem

Osteoartiküler tutulum brusellozun en sık komplikasyonudur ve genellikle *B.melitensis* bakteriyemisini takiben görülür (1, 38, 39). *B.abortus* ve *B.suis*’e bağlı olgular da bildirilmiştir (3). Osteoartiküler komplikasyonlar hasta yaşı ve etken türüne göre bazı farklılıklar göstermektedir ve serilerde vakaların %10-80’inde bildirilmiştir (3, 31, 40). Lezyonlar sakroileit, spondilit, periferik artirit, osteomyelit, tenosinovit ve bursit şeklinde olabilmektedir (3, 31, 35, 41, 42).

En sık görülen osteoartiküler komplikasyon sakroileit ve spondilittir (5, 43, 44). Sakroileit bilateral olabilir, ancak çoğunlukla tek taraflıdır. Başlangıç genellikle ani ve şiddetli ağrı şeklindedir. Belin alt kısmında ve kalçada iyi lokalize edilemeyen ağrı vardır. Sakroiliak kompresyon testi ve Laseque germe testi pozitifdir. Sakroiliak eklem tutulumu her iki cins, genç ve yaşlılarda izlenir. Radyografik bulgular genellikle 2-3 hafta içinde oluşur. Erken tanıda Tc99 metilendifosfonat sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) duyarlı yöntemlerdir (5, 40, 45).

Spondilit, brusellozun disk ve komşu vertebraların tutulumu ile seyreden formudur, genellikle yaşlı erkeklerde ve kronik enfeksiyon sırasında sık izlenir (3, 5). Spinal brusellozda en sık lomber bölge, özellikle L4-L5 vertebra tutulumu görülür. Birden fazla vertebra tutulumu ve komşu olmayan vertebraların aynı anda tutulumu da görülebilir. İyi kanlanan üst son plak (superior end-plate) tutulumu siktir. Spinal

brusellozda öncelikle vertebra cismi etkilenir, buradan komşu disk aralığına ve komşu vertebra cisminde yayılım izlenir. Dolayısıyla intervertebral disk tutulumu sekonder olarak görülür. Ayrıca paravertebral ya da epidural apse formasyonu da görülebilir (3). Paraspinal apse spondilitlerin %10-20'de görülür. Görüntüleme yöntemlerinin hassaslaşması nedeniyle daha sık görülmeye başlamıştır (3,5, 30). Olguların çoğunda etken *Brucella melitensis*'tir. *Brucella abortus* ve *Brucella suis*'e bağlı spondilit olguları da görülür. Spondilitli hastalarda en sık görülen semptomlar; sırt ve boyun ağrısı, yorgunluk, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybıdır (46). Bruselloz tanısı almış hastalarda istirahatla geçmeyen ağrı, spinöz çıkıntı hassasiyeti, kök ve medüller bası belirtilerinin varlığında spondilit düşünülmelidir. Tanıda direk radyografinin duyarlılığı düşüktür. Çünkü brusellar spondilit yavaş bir süreçtir ve radyografik değişiklikleri dejeneratif değişikliklerden ayırmak güçtür. Kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonun yerinin belirlenmesi ve patolojinin tanımlanmasında direk grafiden üstündür. Sintigrafinin özgüllüğü düşüktür. Osteoartiküler tutulumun yaygınlığını değerlendirmek açısından uygun olsa da, doku rezolusyonunun kısıtlı olması nedeniyle ilave görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekebilir. MRG tanı ve tedavinin planlanmasında önemlidir. Alt lomber bölgenin tutulumu, diffüz vertebral osteomyelit bulgusuna rağmen vertebral çatının bozulmamış olması, minimal paraspinal yumuşak doku tutulumu, diğer enfeksiyonlardan çok brusella spondilitini işaret eden bulgulardır (46).

Periferik artrit özellikle endemik bölgelerde enfeksiyöz artritin önemli bir nedenidir (43, 44). Genellikle genç erişkin ve çocuklarda akut enfeksiyon sırasında ve relapslarda görülür. Elli beş yaş üzerindeki kişilerde nadirdir (1, 5). Çoğunlukla monoartiküler ve nonerozivdir. Oligoartiküler tutulum da nadiren görülebilmektedir. Diz, kalça, el ve ayak bileği gibi yük binen büyük eklemler küçük eklemlerden daha sık etkilenir (28, 44, 47, 48). Efüzyon varlığında, sinovyal sıvı analizinde lenfositler saptanır, vakaların ancak yarısında bakteri izolasyonu mümkündür (4). Brusella artriti enfeksiyöz artrit ve reaktif artrit şeklinde olabilir. Enfeksiyöz artritte sinovyal sıvıdan etken izole edilebilir ve genellikle monoartikülerdir. Reaktif artrit poliartikülerdir. Ayak ve el bilekleri, dirsekler ve dizler etkilenir. Etken eklemde izole edilemez. Steril, destrüktif olmayan, tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan bir

seyir gösterme eğilimindedir. Hastaların %90'ında yüksek titrede dolaşan immünkompleksler vardır (45). Eklem sıvısı analizi iki grubu birbirinden ayırmaz; WBC 300-10.000 hücre/mm³, protein 3gr/dl'den yüksektir. Biyopsi de iki grup arasında farklılık göstermez (5). Eklem ve bursaların tutulumunda çoğunlukla etkenin üretilenliği, artiküler tutulumun gerçek bir septik artrit olmaktan ziyade reaktif olduğu olasılığını artırmaktadır. Eklem veya bursadan mikroorganizmanın üretilmesi kesin tanıyı sağlar. Ancak bu her zaman mümkün değildir. Klinik ve radyolojik bulguların varlığında serumda brucella aglütinasyon titresinin varlığı araştırılmalıdır. Sinovyanın histopatolojik incelemesinde granülomatöz doku, küçük ve büyük mononükleer hücre infiltrasyonu ve granüloma formasyonu görülür (45).

Osteoartiküler komplikasyonlarda radyografik anormallikler genelde ileri dönemde görülür. Direk radyografide patolojik bulgu semptomlardan yaklaşık üç ay sonra tespit edilebilirken, kemik sintigrafisi ve BT erken tanıda yardımcıdır. Manyetik rezonans yöntemi tanı ve ayırıcı tanıda, tedavinin takibinde en hassas görüntüleme yöntemidir (3).

4. Sinir Sistemi

Nörobruselloz, brucelloz ile ilişkili çok çeşitli nörolojik komplikasyonlara işaret eden bir kelimedir. Bruselloz vakalarında doğrudan santral sinir sistemi (SSS) invazyonu %5'ten daha az olmasına karşın mental bozukluklar ve depresyon sık görülmektedir. Nöropsikiyatrik komplikasyonların %10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (4, 35). Nörobruselloz menenjit, ensefalit, miyelit-radikülönörit, epidural apse, beyin apsesi, granüloma, demiyelizan sendromlar ve meningoovasküler sendromlar şeklinde görülebilmektedir (4). Çocuklarda nadir görülür (5). Menenjit ve meningoensefalit hastalığın en sık görülen tutulumudur. Akut veya kronik olabilir, sıklıkla hastalığın seyrinde geç dönemde görülmesine rağmen başlangıç klinik tabloyu da oluşturabilir (35). Ateş, baş ağrısı, ense sertliği, bilinç değişikliği ile karakterizedir. Bazı hastalarda papil ödem, görsel semptomlar ve kranial sinir paralizileri görülebilir (1, 5). Meningeal irritasyon bulguları hastaların %50'den daha azında saptanmaktadır (49). Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lenfositik

pleositoz, protein içeriğinde artış, düşük veya normal glikoz seviyeleri tespit edilir. Gram boyama genellikle negatiftir ve vakaların %25'inden azında bakteri izolasyonu yapılabilmektedir. Kan kültürü pozitif olabilir. Kültür negatif olgularda tanı beyin omurilik sıvısında (BOS) herhangi bir titrede spesifik antikorların saptanması ile konulmaktadır (1, 4). Nörobruselloz vakalarında uygun tedaviye yanıt iyidir, fakat nörolojik sekelle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (50, 51, 52). Multiple skleroz benzeri ve Guillian Barre sendromu gibi tablolar da rapor edilmiştir (5).

Kraniyal sinir tutulumu nadirdir. En sık optik, okülomotor, abduşens, fasiyal ve vestibülokohlear sinir tutulur. Sensörinöral işitme kaybı, fasiyal paralizi ve şaşılık görülebilir (12, 51). Sekizinci kraniyal sinir tutulumunun nörobruselloz için çok karakteristiktir, ancak kronik menenjitin diğer nedenlerinden ayırmaz (49).

Brusellozda işitme kaybına brusella endotoksininin oluşturduğu refleks spazma bağlı avasküler nöral dokunun veya enfeksiyona bağlı serebral inflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir (53). Genellikle vestibülo-kohlear sinir tutulumuna bağlı sensörinöral işitme kaybı görülmekle birlikte mikst tip işitme kaybı da görülebilir. İşitme kaybı tedavi ile düzelir, kalıcı sağırılık nadirdir (54). Bunun yanında tinnitus ve vertigo da bruselloz seyrinde sık rastlanan bulgulardır (3).

5. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler komplikasyonlar enfekte kişilerin %2'sinden daha azında görülen nadir bir komplikasyon olmasına rağmen bruselloza bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1, 4, 31). En sık görülen kardiyovasküler komplikasyon enfektif endokardittir (35). Bazı serilerde ölümlerin %85'inden enfektif endokardit sorumlu tutulmaktadır (5). Naiv ve prostetik kalp kapaklarının her ikisini de tutabilir ve en sık aort kapağı tutulumu görülür (4). Miyokardit, perikardit yapabilir. Beyin damarları, aort ve diğer damarlarda mikotik anevrizmalar görülebilir (1, 4, 55, 56). Mikotik anevrizmalar özellikle *B.suis* enfeksiyonlarında görülmektedir (35). Derin ven trombozu akut brusellozda nadir görülen bir komplikasyondur (3, 4). Bruselloza bağlı endokardit tedavisi, antimikrobiyal tedavi ve kapak replasman cerrahisinin

birlikte uygulanmasını gerektirmektedir (35). Yeni kan kültürü teknikleri ve transözefagiyal ekokardiyografi (TEE) endokarditte erken tanı konulmasını sağlayarak cerrahi müdahale ihtiyacını azaltmıştır (4).

6. Solunum sistemi

Hemotojen yolla bakterinin akciğerlere yayılması veya enfekte aerosollerin direkt inhalasyonuna bağlı olarak gelişir. Özellikle laboratuvar ve mezbaha çalışanlarına hava yoluyla bulaşabilir (4, 35). Hastaların %15-25 kadarında solunum sistemi semptomları vardır (4, 5, 39). Nezle benzeri belirtilerden, bronşit, interstisyel pnömoni, ampiyem, hiler lenfadenopati, akciğer apsesi ve efüzyona kadar değişen semptomlar görülür (5). Nadiren balgamdan da brucella izole edilebilir (4, 35).

7. Genitoüriner semptomlar

Brusellozda özellikle sistemik enfeksiyon sırasında genitoüriner sistem tutulumuna %1-20 oranında rastlanabilir. Epididimit, prostatit, orşit ve renal granülomlara neden olabilir. Renal tutulum çok nadir olmasına rağmen glomerulonefrit, interstisyel nefrit, pyelonefrit ve Ig A nefropatisi bildirilmiştir. Epididimit ve orşit brusellozun en sık genitoüriner komplikasyonlarıdır. Orşit genellikle tek taraflıdır ve üriner sediment normaldir. Klinik tablo genellikle (%78) akut seyirlidir, ancak subakut ve kronik olgular da (%22) gelişebilir. Tedavi ile sekelsiz düzelir. Çok nadir olarak kronik renal apse ile tüberküloz lezyonlarına benzeyen kalsiyum depositleri bulunabilmektedir. Kadınlarda nadiren salpenjit ve pelvik apse görülebilir. Cinsel yolla bulaştığını gösteren az sayıda vaka bildirilmiştir (1, 4, 31, 35).

8. Hematolojik komplikasyonlar

Lökopeni, pansitopeni, trombositopeni, anemi ve kanama bozuklukları yapabilir. Bu hematolojik bulgular hastalığın erken döneminde görülür ve primer hematolojik hastalıkları taklit edebilir (1, 4). Hematolojik anormallikler genellikle geçici olup tedavi ile geri döner (3, 4, 31). Olguların %75'inde kemik iliğinde granülomlar vardır. *B.melitensis*'e bağlı gelişen enfeksiyonlardaki hematolojik bulgular *B.abortus* ve *B.suis* olgularındakilere göre daha ağırdır. Nadiren kutanöz purpura ve/veya mukozal bölgelerden kanama ile seyreden ciddi trombositopenik olgular görülebilir (4). Brusellozdaki hematolojik değişikliklerin etiyolojisinde hema-fagositoz, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immün yıkım rol oynar (31). Ağır trombositopeninin, antitrombositik antikorlara veya kemik iliğinde hemofagositik histiyositlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (57).

9. Kutanöz komplikasyonlar

Olguların %5'inde çoğu nonspesifik, geçici lezyonlar olan döküntü, papül, ülser, eritema nodozum, peteşi, purpura ve vaskülit gibi deri tutulumları görülebilir (1, 4). Veterinerler gibi enfekte hayvanla temas öyküsü bulunanlarda, kontakt dermatit ilk bulgu olabilmektedir (4).

10. Göz komplikasyonları

Brusellozlu hastalarda çok nadir olmakla birlikte çeşitli göz lezyonları bildirilmiştir. Üveit, endoftalmit, keratit, kronik iridosiklit, gözyaşı bezi enfeksiyonları ve optik nörit başlıca göz tutulumlarıdır (1, 4, 5). Optik nöritte görme kaybı, ateş, temporal baş ağrısı, ve retrobulbar ağrı başlıca semptomlardır (1). Üveit brusellozun geç komplikasyonu olup, immün cevaba bağlı geliştiği düşünülmektedir (5, 58). Bu tablo sistemik ve topikal steroidlere cevap verebilir (4). Vitroz ve akuöz

humorden *Brucella spp.* izole edilen endojen endoftalmitli vaka bildirimleri mevcuttur (1, 59).

Gebelik

Mikroorganizma hayvanlarda eritriol (Bu kelimenin doğrusuna bir bakalım) varlığı nedeniyle plasentanın koriyoamniyotik zarına yerleşerek düşüklere neden olmaktadır (3). İnsan plasentasında eritriol bulunmamasına rağmen *Brucella* türleri insan koriyoamniyonik dokusunu gebelik sırasında enfekte edebilir ve prematür eylem, özellikle ilk trimesterde düşük ve ölü doğuma neden olabilir (35). Düşük riskinin diğer bakteriyel enfeksiyonların seyrinde görülen düşük riskinden fazla olduğu tartışmalıdır. *B. melitensis*' in endemik olduğu bölgelerden bildirilen çalışmalarda gebe kadınlarda düşük insidansının yüksek olduğu ve uygun tedavinin fetus açısından hayat kurtarıcı olduğu belirtilmiştir. Anneden bebeğe emzirme yoluyla bulaştığını gösteren az sayıda vaka bildirilmiştir (1, 2, 3, 4, 35, 60).

Tanı

Brusellozda semptomların özgül olmaması nedeniyle tanıda hastalardan detaylı öykü alınması gerekmektedir. Beyaz küre sayısı genellikle normal veya düşük olup enfeksiyöz olayı düşündürmez. Eritrosit sedimantasyon hızı düşük olup, tanı koydurucu değeri yoktur (4). Bütün bu bulgular bruselloz için spesifik değildir. Antikor titrelerinin yüksek olması veya tekrarlayan örneklerde artış saptanması ile olası tanı koymak mümkündür; ancak kesin tanı mikroorganizmanın kan, kemik iliği ve diğer dokulardan izolasyonu ile konmaktadır (1, 4, 61).

1. Bakteriyolojik tanı

Bruselloz RES'i tutan bir hastalıktır. Bu nedenle şüphelenilen hastalarda öncelikle kan ve kemik iliğinden örnek alınmalıdır. Tutulan bölgeye göre etken BOS, apse materyali, prostat sıvısı, sinoviyal sıvı, karaciğer, lenf nodu gibi doku biyopsilerinde de üretilebilir (3). Ateşi olan hastalarda kan kültürü pozitifliği % 86.5 gibi yüksek bir oranda pozitifken bu oran ateşi daha düşük olan ve hiç olmayanlarda sırasıyla % 75 ve % 28.5 olarak tespit edilmiştir. Ateşi olmayanlarda kültür pozitifliğinde düşüş olmasına rağmen bakteri izolasyonu mümkündür. Bu nedenle ateşi olmayan hastalardan da kan kültürü alınmalıdır (35).

Kan kültürleri kullanılan metoda ve inkübasyon periyoduna bağlı olarak %17-70 oranında pozitifken, kemik iliği kültürlerinde izolasyon oranı %25-92 kadardır. Bunun nedeni bakterinin RES'de yerleşmesidir (1, 5, 33, 62, 63, 64, 65). Kan kültüründen izolasyon özellikle hastalığın akut formunda pozitifdir (62). Subakut ve kronik formda kan kültürü pozitifliğinde anlamlı bir düşüş mevcutken kemik iliği kültüründe sadece kronik dönemde belirgin bir düşüş vardır (5, 33).

Bakterinin izolasyon oranı kullanılan yöntem ve inkübasyon süresine bağlı olarak %15-90 arasında değişmektedir (4, 66). Kan kültürünün negatif olmasında önceden antibiyotik kullanımı veya kandaki bakteri sayısının düşük olması gibi faktörler öne sürülmektedir (2, 67). Antibiyotik kullanımı kan kültürü pozitifliğini belirgin olarak düşürürken (% 75'den %50'ye), kemik iliği kültürünü etkilemez (3, 33, 68). Düşük karbondioksit seviyesi ve antikoagülan olarak sodyum polianetol sülfonat kullanılması (brusellanın dış membranı üzerine yıkıcı etki yaparak bakterinin hidrofobik maddelere geçirgenliğini artırır ve üremeyi engeller) kan kültüründe brusellanın tespit edilmesini engelleyen faktörlerdendir (62, 66).

Kemik iliği örneği tercihen iliyak kemikten 0.5-1 ml alınmalıdır (4, 68). Gotuzzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik iliği kültürleri (%92), kan kültürlerine (%70) göre daha hassas ve izolasyon süresi de daha kısa (4.32 güne karşı 6.65 gün) tespit edilmiştir. Alınan kemik iliği kültür örneğinin (<1 ml) kan kültür örneğinden (5-10 ml) çok daha az olmasına rağmen pozitif sonuçların yüksek olması bakterinin RES'te bulunan PMN lökosit ve fagositler içerisinde daha yoğun olarak

bulunmasına ve intrasellüler olarak yaşayabilmesine bağlanmıştır (3, 5, 33, 66, 69). Magill ve Killough'un yaptığı çalışmada ise kan kültürünün (duyarlılık % 90) kemik iliği kültüründen (duyarlılık %40) daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (70). Sheabi ve arkadaşları da aynı sonuca ulaşmışlardır (71). Spink'in yaptığı çalışmada ise kan kültürü negatif olan hiçbir hastada kemik iliği kültürü pozitif bulunmamıştır (72). Yine de birçok yazar nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi araştırılan bir hastada, serolojik testler negatifse, açıklanamayan hematolojik tutulum, artrit, şiddetli veya tekrarlayan üveit varsa ve kronik bruselloz düşünülüyorsa kemik iliği kültürü yapılmasını önermektedir (5, 33, 73, 74).

Brucella yavaş üreyen bir bakteri olduğu için konvansiyonel kan kültürleri Castenada besiyerinde 35 C'de 4-6 hafta inkübe edilmelidir. Klasik bifazik Castenada şişlerinde kan kültürü pozitifliği genellikle 7. ve 21. günler arasında olmaktadır. Nadiren inkübasyonun 4. gününden önce pozitifdir, %2'si de 27. günden sonra pozitifdir (31, 35). Bugün için pek çok laboratuarda kullanılan otomatize kan kültür sistemleri (BACTEC, BacT/Alert vb) ile bakterinin izolasyonu daha kısa sürede (ortalama 3-7 gün) olmaktadır (1, 31, 35, 61, 63). BACTEC NR 660 kültür sistemi kullanılarak 7 gün içinde % 78.8 oranında pozitif sonuç bildirilmiş olmasına rağmen oranı artırmak için inkübasyon süresinin uzatılmasına ve subkültürlere ihtiyaç duyulmuştur (64). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise BACTEC 9240 kültür sistemiyle *Brucella* türlerinin tespitinin hızlı (genellikle 7 gün) ve etkili (%90) olabileceği bildirilmiştir (65). Hızlı otomatize bakteri identifikasyon sistemleri dikkatli değerlendirilmelidir. Çünkü bazen *Brucella* türleri yanlışlıkla *Maroxella phenylpyruvica* olarak identifiye edilebilir (31).

Septi-Check siteminde bakterinin tanımlanma süresi ortalama 12 gündür (1). Isolator lizis – santrifügasyon yöntemi ile de kan kültüründen bakteri izolasyon oranları artmaktadır ve *Brucella* türleri kandan hızlı bir şekilde izole edilebilmektedir (35, 61, 73).

Brucella türlerine bağlı laboratuardan kazanılmış enfeksiyon ile ilgili çok sayıda dokümanite veri mevcuttur. Bu nedenle *Brucella* içerme riski bulunan örneklerle yapılan tüm işlemler ve *Brucella* kültürlerine ait işlemlerde laboratuvar

kaynaklı bulaş olabileceği düşünülerek uygun önlemler alınmalıdır (1, 4). Aerosol ürettiği bilinen tüm işlemler minimuma indirilmelidir. Otomatize sistemlerin kullanıma girmesiyle birlikte laboratuvar çalışanlarına brusella bulaşı azalmıştır (4).

2. Serolojik tanı

Bruselloz enfeksiyonlarında etkenin izolasyon süresinin uzun olması ve özellikle kronik olgularda negatif olması nedeniyle bazen bakteriyolojik konfirmasyon yapılamaz. Bu nedenle bruselloz tanısı hızlı ve kolay uygulanabilir serolojik yöntemlerle yapılır (4, 75). Brusellozun tanısında kullanılan serolojik testler; standart tüp aglütinasyon (STA) testi, Rose-Bengal testi, anti-brusella Coombs testi ve Enzime linked immünosorbent assay (ELISA)'dır. Bunlardan en yaygın kullanılanı STA testidir (1, 3, 4). STA testinde *B. abortus* antijeni kullanılır (2, 76). Hastalığın 2-3'üncü haftalarında aglütinasyon reaksiyonu pozitifleşir. STA titresinin 1/160 ve üzerinde olması veya 2-3 hafta arayla bakılan titrede 4 kat ya da daha fazla artış olması testin pozitif olduğunu gösterir (1, 30). Anti-brusella antikorlarının titresi hastalığın şiddeti ile uyumlu değildir (77).

Brusellozda humoral cevap olarak IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar oluşur. IgM antikorları hastalığın ilk haftası içinde ortaya çıkıp, üç ayda en yüksek düzeye ulaşır, sonra yavaşça azalır kaybolur. IgG antikorları ise hastalığın başlangıcından üç hafta sonra yükselerek 6-8 haftada en yüksek düzeye ulaşır ve tedavi edilmeyen olgularda en az bir yıl yüksek kalabilirler. Yeterli antimikrobiyal tedaviyi takiben IgM, IgG ve IgA titreleri düşer. IgG titresi etkili tedaviyle 3-6 ay içerisinde 4-8 kat azalırken, Ig M düşük düzeyde enfeksiyondan birkaç yıl sonra da serumda bulunur. Mohamed G.El-faki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi ile IgM tipi antikorların oluşmasının engellendiği ancak tedavi edilen hastalarda rezidüel IgG saptanmasının engellenemediği gösterilmiştir (77). Relaps olgularında IgA ve IgG antikorları artarken IgM tipi antikorlarda artış görülmez (78). IgG ve IgA antikorlarının kalıcı olması veya düştükten sonra tekrar yükselmesi kronik enfeksiyonu veya relapsı gösterir. Yüksek IgG seviyelerinin devamlılığı veya tedaviyi takiben titrelerdeki yavaş düşme, relaps olmaksızın fokal enfeksiyonun

varlığını gösterir (1, 4, 12, 26, 35, 78, 79). Başlangıçtaki IgM cevabı yavaş-hafif başlangıçlı hastalarda, hastalığın geç döneminde ve relapsta görülmeyebilir (35).

Bruselloz tanısında kullanılan serolojik testler iki temele dayanmaktadır: *Brucella*'nın dış membran smooth (S) lipopolisakkarit (LPS)'ne karşı oluşan antikorların veya iç sitozolik proteinlere karşı oluşan antikorların tespiti. LPS immüno-dominant antijen olmasına karşın diğer gram negatif bakteriler (*Francisella tularensis*, *Escherichia coli* 0:157, *Salmonella urbana*, *Yersinia enterocolitica* 0:9, *Vibrio cholerae*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Afibia clevelandensis*) ile çapraz reaksiyona neden olmaktadır (35). Sitolitik proteinlere karşı oluşan antikorlar çapraz reaksiyona yol açmaz. Çapraz reaksiyonu gerçek *Brucella* enfeksiyonundan ayırmada bu proteinlerden faydalanılabilir (35). *Brucella* sitoplazmik proteinlerini tespit eden ELISA aktif ve inaktif enfeksiyonu ayırt eder (4, 31).

Standart tüp aglütinasyon (STA) testi: Bakterinin yüzey antijenleri ile reaksiyona giren aglütine edici antikorların (IgM, IgG ve IgA) serumdaki total miktarını ölçer (1, 55). IgM tipi antikorlar ile daha güçlü aglütinasyon geliştiği için, STA testi akut brusellozlu olguların tanısında kroniklere göre daha duyarlıdır (80). STA testi duyarlı ve özgül bir testtir. Kliniği benzer olan hastalarda STA negatif ise bruselloz dışlanabilir (81). Antijen olarak genellikle *B.abortus* antijenleri kullanılmakta olup en iyi aglütine olan *B.abortus* S99 ve *B.abortus* 1119 kökenlerinin "S" tipi kolonilerinden hazırlanmaktadır (27). Bu testin duyarlılığı %62-92, özgüllüğü %90 olarak bildirilmektedir (82, 83).

STA ile tek serum örneğinde 1/160 ve üzerindeki sulandırılarda aglütinasyon saptanması veya seri olarak alınan serum örneklerinde antikor titresinde 4 kat veya daha fazla artış saptanması tanı koydurur (8, 27, 84). Hastalığın endemik olduğu bölgelerde, STA testinde 1/320 titre pozitifliğinin tanı için daha duyarlı olacağını bildiren yayınlar vardır (35, 47). Bazı insanların serumlarında, normalde de 1/80-1/100 sulandırılarda brusella aglütinini bulunabilir, hasta serumları 56°C'de 30 dakika bekletilirse bu aglütininin etkisi önlenir (2, 8, 27, 85). *B.canis* enfeksiyonlarının tanısında serum aglütinasyon testinin duyarlılığı azalmaktadır (47, 55).

Serokonversiyon oluşmamasında; hastalığın erken döneminde olması, blokan antikorların varlığı ya da "prozon" olayı gibi faktörlerin etken olduğu bildirilmektedir (80). Prozon olayı akut olgularda bazen serumda yüksek titrede antikor olması nedeniyle, aglütinasyonun düşük dilüsyonlarda maskelenmesi durumudur. Prozon olayı blokan antikora bağlı gelişebileceği gibi ortamda eşdeğer miktarda antikor ve antijenin bulunmaması ile de gelişebilir. İlk tüplerde aglütinasyon görülmeyp 1/320'nin üzerindeki titrelerde pozitiflik saptanır. Bunu önlemek için aglütinasyon titresi uzatılıp, dilüsyon artırılır ve antikor konsantrasyonu azaltılarak aglütinasyon oluşması sağlanır (3, 4, 26, 80, 85).

Coombs Testi: Blokan antikorların varlığı STA testinde yanlış negatifliğe yol açan diğer bir nedendir. Blokan antikorlar IgA, IgG1 ve IgG2 yapısındadırlar. Burada antijen-antikor bağlanması olduğu halde aglütinasyon oluşmasını engelleyen mekanizmalar vardır. Bu durumda aglütinasyon oluşmasını sağlamak için, STA negatif saptanan tüplerdeki bakteriler steril serum fizyolojik ile üç kez yıkandıktan sonra coombs serumu eklenerek test tekrar edilir ve aglütinasyon gözle görülür hale getirilir. İndirekt Coombs testinde 1/320 ve üzerindeki titreler tanı koydurucudur (12, 74, 80, 85). IgG ELISA ve Coombs testi arasında iyi bir korelasyon vardır. Coombs testi de ELISA IgG de diğer aglütinasyon testlerinden daha uzun süre serumda pozitif kalırlar. Coombs titresi akut hastalarda STA'nun 4-16 katı, uzun süredir tedavi almayan hastalarda 16-256 katıdır (35).

STA'nın yanlış negatif olduğu diğer bir durum antijen uygunsuzluğu olup; burada testte kullanılan antijenin hastalık etkeni olan biyotip ile uygunsuzluğu söz konusudur. Antijenin hazırlık aşamasında standardizasyonunun sağlanamaması da yanlış negatifliğe neden olur (75, 86).

Rivanol veya 2-mercaptoetanol (2-ME) aglütinasyon testi: STA testi ile birlikte kullanılan yöntemin esası, M sınıfı immünglobulin pentamerinin disülfid bağlarının indirgenmesine dayanır. Serum 2-ME veya ditihiotreitol (DTT) gibi kimyasal ajanlarla muamele edildiğinde IgM molekülü aglütinasyon yeteneğini kaybederken, IgG ve IgA molekülü bu ajanlardan etkilenmemektedir (79). 2-ME aglütinasyon testi ile IgG'lerin persistansı aktif enfeksiyonun iyi bir göstergesidir

(78). Bu yöntemle aglütine edici IgM ve IgA, IgG antikorlarının nicelik tayini de yapılabilir (1, 8, 27, 35, 80, 87, 88). Relapsta 2-ME eklenmesi ile sadece IgG, IgA titreleri tespit edilir ve 1/40 üzeri tespit edilmesi aktif enfeksiyonu gösterir (5, 79). 2-ME testi ile yüksek titrenin düşük titreye dönüşmesi yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (74).

Rose-Bengal Testi: Oldukça yaygın olarak kullanılan ve sonuçları STA testi ile yüksek derecede korelasyon gösteren bir tarama testidir (39, 80). Duyarlılığı %99'un üzerindedir, ancak yanlış pozitif/çapraz reaksiyona yol açabilir (35). Bu testte *B.abortus* S99 suşu ile hazırlanan, Rose-Bengal boyası ile boyanan, tamponlu tuzlu sudaki yoğun brucella antijenleri kullanılır (26, 89). Pozitif sonuçlar STA ile doğrulanmalıdır (4). Rose-Bengal testinin endemik bölgede daha önce brusellaya maruziyet öyküsü olmayanlarda tanısal değeri çok iyidir. Ancak tekrarlayan maruziyet veya bruselloz geçirme öyküsü olanlarda tedavi öncesi tanısal test olarak düşünülmemelidir, çünkü özgüllüğü düşüktür (90).

Hızlı Aglütinasyon testleri: Bu testlerde bakterinin konsantrasyonu belli değildir. Pozitif sonuçların STA testi ile doğrulanması gerekir. Hızlı aglütinasyon testleri lam aglütinasyon testi ya da kart testidir. Bu tür makroskopik aglütinasyon testlerinde boyalı bakteri süspansiyonları kullanılmaktadır (91). Spot test özellikle kitle taramalarında kullanılarak yapılan bir aglütinasyon testi olup pozitif sonuçların SAT ile doğrulanması gerekmektedir.

Brusellergen deri testi: Bakterilerden elde edilmiş ve saflaştırılmış nükleoprotein kompleksinden oluşan "brucellergen" kullanılır. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonudur. İntradermal enjeksiyon sonrası 24 saat içinde kızarıklık, ödem, sertlik şeklinde oluşan reaksiyon pozitif kabul edilir. Aktif enfeksiyonu göstermez, geçmişte hastalığa maruziyeti gösterir (35). Tanıda kullanılması önerilmez. Negatif sonuç vermesi bruselloz tanısından uzaklaştırmaz. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kullanılır (2, 35).

Kompleman Fiksasyon Testi, İmmuncapture Aglütinasyon testi (Brucellacapt test), İndirekt florasan antikor testi (IFA), Radyoimmuno assay (RIA), Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) gibi testler de brusellozun tanısında

kullanılan diğer serolojik testlerdir (2, 4, 26, 80). Ayrıca relaps olan olgularda, tanıda PCR yöntemi de kullanılabilir (76).

Enzyme-linked immünosorbent assay (ELISA) : Brusella enfeksiyonunun serolojik tanısında kullanılan, daha az emek isteyen, daha az subjektif olan bir testtir (1). En hassas ve özgül serolojik testtir (12). Rutinde kullanılan ELISA testlerinde çoğunlukla S-LPS antijeni kullanılır. *Brucella* türlerine karşı oluşan IgG, IgM, ve IgA antikorlarını ELISA ile tespit ederken tüm *B.abortus* hücresi, *B.abortus* S-LPS, *B.abortus* protein ekstraktları ve *B.melitensis* S-LPS solid faz antijeni olarak kullanılabilir (1). Sitolitik protein kullanılarak yapılan ELISA’da çapraz reaksiyon ekarte edilir, brusellozu diğer enfeksiyondan ayırmada kullanılabilir (35). Sitolitik proteinlerin kullanıldığı ELISA yöntemiyle yapılan Goldbaum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aktif brusella enfeksiyonu olanlarda test pozitif sonuç verirken, inaktif hastalıkta negatif sonuç alınmış ve aktif-inaktif hasta ayırımında faydalı olduğu belirtilmiştir (92).

ELISA yöntemi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testtir, diğer testler negatifken ELISA pozitif olabilir (3, 4, 68, 79). ELISA IgM ile STA titresi, ELISA IgG ile de Coombs testi arasında iyi bir korelasyon vardır (35, 79). Arıza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ELISA, STA testi kadar duyarlı ve ondan daha özgül bulunmuştur (1, 79). Ayrıca ELISA IgM, IgG ve IgA antikorları ayrı ayrı tespit ettiği için serolojik testler ve klinik sonuç arasında daha doğru bir ilişki kurulabilmektedir (79).

Başlangıç immünglobulin titresini etkileyen en önemli faktör semptomların başlangıç süresidir. Hastanın semptomları uzun süredir varsa ELISA IgM daha düşükken, IgG titreleri yüksektir (79).

Al-Shamahy ve Wright son zamanlarda bruselloz tanısında ELISA ile antijen saptanmasından bahsetmişlerdir. *Brucella* LPS’ne karşı oluşan monoklonal antikorlar kullanılarak serumda çalışılan bir testtir. Bu çalışma kan kültürü ile karşılaştırıldığında % 100 duyarlı ve %99.2 özgül bulunmuş ve kan kültürünün kabul edilebilir bir alternatifi olarak sunulmuştur (67).

Bunların dışında, brusella spesifik IgM ve IgG düzeylerini yarı kantitatif olarak tespit eden, sensitivite ve spesifitesi yüksek olup, basit ve kısa sürede sonuçlanan flow assay yöntemi ile başarılı çalışmalar yapılmaktadır (93).

Moleküler Tanı Yöntemleri

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bir nükleik asit amplifikasyon yöntemidir ve ortamda bulunan mikroorganizma nükleik asitlerinin çoğaltılarak daha kolay saptanabilmelerini sağlar. Genetik analiz çalışmaları ile *Brucella* türleri arasında %90'ın üzerinde gen homolojisi saptanmıştır (47).

PCR bruselloz tanı ve tedavi takibinde umut verici bir yöntemdir (47, 94, 95). Çeşitli çalışmalarda kanda *Brucella spp.* DNA'sının PCR ile saptanmasının yararlılığı gösterilmiştir (94, 96, 97, 98). Ancak yalancı negatif ve pozitif sonuçlar da tanımlanmıştır (99, 100). Periferik kan ve diğer dokularda *Brucella spp.* tespitinde oldukça duyarlı ve özgül bir tekniktir (4, 94, 95, 97). Bununla birlikte, ekstraksiyon metodlarının standardizasyon eksikliğinin olması, çapraz reaksiyonların ortaya çıkması ve klinik olarak sonuçların değerlendirilmesinde yetersizlik gibi eksikliklerin giderilmesi gerekmektedir (30, 47).

Brusellada antimikrobiyal tedavi ile semptomlar düzelir, hastalığın süresi kısalır, mortalite düşer, komplikasyon ve relaps insidansı azalır. Pek çok antibiyotiğin brusellaya karşı in vitro etkinliği vardır, ancak *Brucella* türleri intraselüler mikroorganizma oldukları için antibiyotikler invitro etkinliğe rağmen her zaman klinik etkinlik sağlayamamaktadır. Brusellozda kullanılacak antibiyotik hücre içine penetre olabilmeli ve fagositer hücrelerde yeterli konsantrasyona ulaşmalıdır (3, 4, 5). Genellikle uzun süreli ve kombine antibiyotik tedavisi gerekir, bazen cerrahi tedaviye de ihtiyaç duyulur (1). Tetrasiklinler, aminoglikozidler, rifampisin, trimetoprim-sulfametaksazol, florokinolonlar bruselloz tedavisinde kullanılan başlıca antimikrobiyallerdir (3, 4, 5).

Tetrasiklinler *Brucella* türlerine in vitro mükemmel etkili olup bruselloz tedavisinde en etkin ve ilk seçilecek ilaçtır. Hücre içi penetrasyonu iyidir (4, 5,101). MİK₉₀ değeri çeşitli çalışmalarda 0.125 µg/ml'dir (5). MİK ve MBK eşittir, bu da tetrasiklinlerin *Brucella*'ya karşı bakterisidal olduğunu göstermektedir (5). Doksisiklin uzun etki süreli tetrasiklin türevi bir antibiyotiktir. Gastrointestinal sistem (GİS) emiliminin %95-100 olması ve emilimin besinlerden etkilenmemesi, GİS yan etkilerinin az görülmesi, doku penetrasyonunun iyi olması ve günlük iki doz halinde kullanılması nedeni ile doksisiklin, bruselloz tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır (4, 102). Tek başına kullanılmaları halinde tetrasiklinlerin relaps oranı % 10-20'dir, bu nedenle kombinasyon şeklinde verilmedir (4, 35).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 6 hafta doksisiklin (200 mg/gün) + rifampisin (600-900 mg/gün) tedavisini önermektedir. Bu tedavinin oral olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ancak spondilit gibi komplikasyonu olan hastalarda tedavi başarısızlığı ve relaps oranları yüksektir (4, 35). Bu hastalarda 6 hafta doksisiklin (200 mg/gün) ile 2-3 hafta streptomisin (1 gr / gün-İM) tedavisi daha etkilidir ve relaps oranları daha düşük olarak bildirilmektedir (4, 31, 39). Bir çalışmada, ilk rejimde relaps oranı %8,4 iken, ikinci rejimde %4,5 olarak saptanmıştır. Bu iki tedavi rejiminin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, doksisiklin + streptomisin tedavisinin özellikle spondilit gibi komplikasyonu bulunan hastalarda daha etkili olduğu gösterilmiştir (103, 104). Brusellozda doksisiklin tedavisinin optimal süresini değerlendiren bir çalışmada 30 gün doksisiklin + 7 gün gentamisin tedavisinde relaps oranı yüksek bulunurken, 45 gün doksisiklin + 7 gün gentamisin tedavisi ile yan etkide bir artış olmaksızın erken relaps oranının anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir (105).

Aminoglikozidler mükemmel in vitro aktiviteye sahip ilaçlardır. En çok deneyim özellikle sinerjistik etkisi iyi araştırılan streptomisin ile mevcuttur, ancak çeşitli nedenlerle streptomisinin kullanılamadığı durumlarda diğer aminoglikozidler de kullanılabilir (4, 5). Çoğu yazar streptomisinin 2 hafta süreyle 1 gr/gün kullanılmasını önermektedir. Tedavi süresinin 2 haftadan uzun tutulmasının daha etkili olduğu gösterilememiştir (5, 33). Doksisiklinin gentamisin ve netilmisin ile kombinasyonu da bruselloz tedavisinde etkili bulunmuştur. Ancak bu

aminoglikozidlerin optimal dozu ve süresi belirlenememiştir ve rutin kullanım için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (4, 31).

Rifampisin de in vitro çok iyi etkinliğe sahip olması ve hücre içine geçişinin iyi olması nedeniyle ilk seçenek ilaçlardan biridir (5). Doksisiklin ile kombine tedavide kullanılır. Tek başına kullanımda tedavi başarısızlığı ve relaps riski yüksektir, hızla direnç gelişmektedir (39, 102).

Trimetoprim-sulfametaksazol zayıf etkinliği nedeniyle ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Trimetoprim-sulfametaksazol monoterapi şeklinde bruselloz tedavisinde kullanılmış ve yüksek relaps oranları nedeniyle terk edilmiştir. Ancak dış ve kemiklerde toksisiteye yol açması nedeniyle tetrasiklinlerin kullanılmadığı 8 yaşından küçük çocuklarda, gebelerde, emziren annelerde rifampisin ve aminoglikozidlerle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir (4, 5, 31).

Kinolonlar oral biyoyararlanımı yüksek ve fagositik hücrelerde yüksek konsantrasyona ulaşabilen ilaçlardır. Özellikle ofloksasin ve siproflakasasinin in vitro etkinliğinin iyi olduğu gösterilmiştir. Kinolon monoterapisinde relaps oranları yüksek olmasına rağmen, kombinasyon tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. 6 haftalık günde 400 mg ofloksasin + 600 mg rifampisin kombinasyonunun, 6 haftalık rifampisin + doksisiklin kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki rejimin de % 95'in üzerinde kür ile sonuçlandığı, doksisiklinin %43 gastrik intoleransına karşın ofloksasinde bu oranın sadece %6.5 olarak tespit edildiği gösterilmiştir (5, 31, 35, 106).

Brusella türlerinin 3.kuşak sefalosporinlere karşı duyarlılıkları değişkendir (4). Dolayısıyla tetrasiklinlerin kontraendike veya kotrimaksazol tedavisinin başarısız olduğu durumlarda kullanımı önerilmektedir (68).

Azitromisin *Brucella* türlerine karşı etkinliği gösterilmesine rağmen, azitromisinin gentamisin ile kombine edildiği rejimde yüksek relaps oranları izlenmiştir (107).

Bruselloza bağlı endokardit, menenjit ve spondilit gibi fokal komplikasyonların varlığında antibiyotik tedavi ilkeleri benzerdir ancak tedavi süresi daha uzun olmalıdır. Yine de kullanılacak ilaçlar, dozları ve süreleri tam belirlenememiştir (3, 4). Çoğu yazar doksisisiklinin iki veya daha çok ilaç ile kombine bir şekilde klinik cevaba göre birkaç ay boyunca kullanılmasını önermektedir (4).

Nörobruselloz tedavisinde BOS'a iyi geçen antibiyotikler tercih edilmelidir. Doksisisiklin tetrasiklinden daha iyi kan-beyin bariyerini geçer. Kotrimaksazol ve rifampisin gibi BOS'a geçişi iyi olan antibiyotikler ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Seftriaksonun BOS'a geçişinin iyi olmasından dolayı, nörobruselloz tedavisine 2-3 hafta süreyle doksisisiklin ve rifampisin tedavisine eklenmesi tedavide başarı şansını artırabilir. Streptomisin BOS'ta yeterli terapötik düzeye ulaşamadığı için nörobruselloz tedavisinde önerilmemektedir. Optimal tedavi süresi belli değildir, ancak en az 8 hafta olmalıdır ve klinik cevaba göre tedavi süresi uzatılmalıdır. Antimikrobiyal tedavi süresinin 4 ile 9 ay sürdüğü çalışmalar da mevcuttur (1, 3, 4, 35, 51, 108).

Bruselloza bağlı ölümlerin en sık nedeni endokardittir. Tedavide kullanılan ilaçların vejetasyon içinde bakterisidal konsantrasyona ulaşması gerektiği için endokardit tedavisi güç bir komplikasyondur. Ek olarak tanıda gecikmeler sıklıkla ilerleyici kapak hasarına neden olmaktadır. Bu nedenle antimikrobiyal tedavi ile birlikte sıklıkla cerrahi tedavi de gerekmektedir. Tedavide hızlı bakteri ölümü ile sonuçlanan doksisisiklin ve aminoglikozid kombinasyonuna rifampisin veya kotrimaksazol gibi hücre içine penetrasyonu yüksek antibiyotikler eklenir (1, 4, 35). Tedavi süresi belli değildir, en az 8 hafta olmalıdır. Kapak replasmanı gereken kişilerde tedavi cerrahi sonrasında birkaç hafta devam etmelidir (35).

Osteoartriküler tutulumun olduğu olgularda tedavi süresi uzun tutulmalıdır. Doksisisiklin ile streptomisin kombinasyonunun spondilit gibi osteoartiküler komplikasyonu bulunan hastalarda doksisisiklin ile rifampisin kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Büyük epidural veya paravertebral apse varlığında cerrahi müdahale gerekebilir (46, 103, 104).

En iyi tedavi seçeneği olan tetrasiklinler fetal diş yapısında kalıcı renk değişikliğine neden olduğu için gebelerde kontraendikedir (4, 5, 35). Ayrıca gebelerde ilaç ile indüklenen karaciğerin yağ nekrozuna ve pankreatite neden olmaktadır (35). Gebelerde kotrimaksazol ve rifampisin güvenli ajanlardır (3). Gebelerde rifampisin + kotrimaksazol, rifampisin + seftriakson veya kotrimaksazol + seftriakson kombinasyonları önerilmektedir (3, 4, 5, 109). Gebelerde 14 günün altındaki aminoglikozid kullanımı güvenlidir (5). Streptomisin kullanımı ile gebelerde fetal toksisite gösterilirken gentamisin kullanımı ile toksisite bildirilmemiştir (35).

Yedi yaşından küçük çocuklarda kemik büyümesini inhibe ettiği ve dişlerde kalıcı renk değişikliği yaptığı için tetrasiklinler kontrendikedir. Aminoglikozidler, ko-trimaksazol ve rifampisin önerilen ilaçlardır. Çocuklarda kronik formun nadir görülmesi ve relaps oranlarının düşük olması nedeniyle 4 haftalık tedavinin yeterli olduğunu savunanlar vardır (5). Ancak WHO, 6 haftalık kotrimaksazol + rifampisin kombinasyonu, 6 haftalık kotrimaksazol + 3 haftalık streptomisin kombinasyonu veya 4 haftalık kotrimaksazol + 7-10 günlük gentamisin kombinasyonunun kullanımını önermektedir (35). Yine rifampisin tedavisi ile aminoglikozid kombinasyonu bu yaş grubunda oldukça etkilidir (5).

Korunma

Hastalık insanlara hayvanlardan bulaştığı için hayvanların aşılması en iyi korunma yoludur (12). Sığırlarda *B. abortus* B19 suşu (canlı), koyun ve keçilerde *B. melitensis* Rev-1 ve *B. abortus* RB51 suşları ile aşılama brusellozun hayvanlardan eradikasyonunu sağlar (109). Özellikle çiğ tüketilen hayvansal ürünlerin pastörizasyonu, hayvanlarla temasta koruyucu eldiven ve gözlük takılması, enfekte hayvanların atıklarının imha edilmesi, enfekte meme ile temasın önlenmesi gerekir (12, 109).

Risk altındaki meslek gruplarının (mezbaha işçileri, et paketleyicileri, veterinerler, hayvan bakıcıları, laboratuvar çalışanları v.b.) eldiven ve tüm kollarını örten giysiler giymeleri, gözlük takmaları alınacak önlemlerdendir (2, 3).

Laboratuvar kaynaklı brusellozdan korunmak için brusella ile ilgili işlemler bakteriyolojik emniyet kabiniinde yapılmalıdır (12).

Brusellozlu olguların Sağlık Bakanlığı'na mutlaka bildirimi yapılmalıdır. Aynı süt ve süt ürünlerini yemek içmek ve hasta hayvan ile temas etmek aile içi bulaşa neden olmaktadır. Bu nedenle bruselloz tanısı alan kişilerin aile bireyleri taranmalı ve gerekirse tedaviye alınmalıdır (3, 4).



HASTALAR VE METOD

Bu çalışma Ocak 2005 - Aralık 2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde bruselloz tanısı ile yatırılarak izlenen hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı. Her hasta için ayrı bir form hazırlandı. Bu formlara hastanın öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, aldığı tedaviler ve klinik takipleri kaydedildi. Hastalar taburcu edildikten sonra tedavileri bitene kadar 2 haftada bir, tedavileri bittikten sonra da üç ayda bir olmak üzere relaps ve komplikasyon gelişimi açısından en az 6 ay süre ile izlenerek sonuçları formlara kaydedildi.

Çalışmaya alınan her hasta için yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, meslek gibi demografik özellikleri, hayvancılık öyküsü, hayvanları olanlarda yavru atma öyküsü, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri kullanımı, daha önce bruselloz geçirip geçirmediği ve tedavi alma öyküsü araştırıldı. Hastalık semptomları, semptomların süresi, semptomların başlangıç döneminden itibaren doktora başvurma zamanı ve antibiyotik kullanma öyküsü sorgulanarak hazırlanan formlara kayıt edildi. Hastalar ayrıca altta yatan kronik hastalık varlığı açısından da ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

Tüm hastaların detaylı öyküleri alındıktan sonra sistem sorgusu ve ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı. Bütün olgularda tam kan sayımı, AST, ALT, GGT, ALP, Üre, kreatinin gibi biyokimyasal testler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve c-reaktif protein (CRP) testleri yapıldı. Rose-Bengal lam aglütinasyonu ve STA testleri çalışıldı. Tedaviye başlamadan önce en az üç kan kültürü alındı. Nörobruselloz düşünülen olgularda ilave olarak BOS kültürü ve BOS'da STA testi yapıldı. Brusella artriti düşünülen bazı hastalarda eklem sıvısı örneği alındı. Hastalar hepatomegali ve splenomegali varlığı açısından abdominal USG ile değerlendirildi.

Brusellozla uyumlu semptom ve bulguları olan hastaların kan veya diğer steril vücut sıvı (BOS, eklem sıvısı vb.) kültürlerinde *Brucella spp.* üremesi ve/veya STA titesinin $\geq 1/160$ olması veya iki hafta ara ile tekrar edilen testte 4 kat titre

artışının gösterilmesi ile bruselloz tanısı konuldu. Steril vücut sıvılarından (BOS, eklem mayi vb) yapılan kültürlerde, konvansiyonel besiyerleri yanında otomatize sistem de (BACTEC vb) kullanıldı.

Hastalar semptomların başlangıç süresine göre akut, subakut ve kronik olarak 3 klinik forma ayrıldı. Şikayet süresi 8 haftadan kısa olan vakalar “akut”, 8-52 hafta arasında olanlar “subakut” ve 52 haftadan uzun olanlar “kronik” olarak değerlendirildi.

Yeni ortaya çıkan şiddetli baş ağrısı, meninks irritasyon bulguları, şuur bulanıklığı, nöropsikiyatrik semptomlar, fasiyal paralizi, işitme kaybı/azalması, idrar/gayta inkontinansı, çift görme gibi nörolojik semptom ve bulguları olan hastalar nörobruselloz açısından değerlendirildi. Hastalara LP yapılarak alınan BOS örneklerinin mikroskopik, bakteriyolojik ve biyokimyasal incelemesi yapıldı. BOS’da STA testi ve Coombs testi çalışıldı. BOS’ta herhangi bir titrede STA testi pozitifliği ve/veya BOS’ta *Brucella spp.* üremesi durumunda nörobruselloz tanısı konuldu. Ayrıca bu hastalarda kraniyal BT/MRG çekilerek radyolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Bel, kalça ve diğer eklemlerde ağrı, hareket kısıtlılığı, artrit semptomları, laseque germe testi pozitifliği, sakroiliyak kompresyon testi pozitifliği ya da spinöz çıkıntılarda hassasiyet gibi fizik muayene bulguları olan hastalarda osteoartiküler sistem tutulumu olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla direkt grafi, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden ve sintigrafi gibi nükleer tıp yöntemlerinden faydalanıldı. Tedavi bitiminde tutulumu olan hastaların radyolojik kontrolleri yapıldı.

Skrotal şişlik, ısı artışı gibi semptomları olan hastalar skrotal ultrasonografi çekilerek epididimoorşit yönünden değerlendirildi. Epididimorşit tespit edilen hastalar üroloji bölümüne de konsülte edildi.

Hastalara verilen tedavi protokolleri aşağıdaki gibi gruplandırıldı:

1. Herhangi bir komplikasyon olmayan hastalara standart doksisisiklin (2x100 mg, oral) + rifampisin (1x600 mg, oral) kombinasyonu 6 hafta süre ile verildi. Doksisisiklin veya rifampisini tolere edemeyen hastalara kesilen ilaç yerine TMP-

SXZ (2x1, fort tb) veya siprofloksasin (2x500 mg, oral) gibi alternatif ilaçlar verilerek tedavi süresi 6 haftaya tamamlandı.

2. Spondilit ve sakroileit gibi osteoartiküler tutulumu olan olgulara 2-3 hafta streptomisin (1 gr/gün, im) + doksisisiklin (2x100 mg, oral) ± rifampisin (1x600 mg, oral) verildi. Daha sonra doksisisiklin (2x100 mg, oral) + rifampisin (1x600 mg, oral) kombinasyonu ile tedavi süresi 4-6 aya kadar uzatıldı. İlaç yan etkisi gelişen hastalarda kesilen ilaç yerine alternatif antibiyotikler kullanıldı. Paravertebral veya posaas apsesi olan hastaların tedavileri apse kaybolana kadar devam ettirildi. Tüm hastalar cerrahi endikasyon yönünden nöroşirürji veya ortopedi bölümü tarafından değerlendirildi. Endikasyonu olan hastalar opere edilerek postoperatif takipleri kliniğimiz ve ilgili cerrahi klinik tarafından yapıldı.
3. Nörobruselloz tespit edilen hastaların tedavisinde 2-4 hafta rifampisin (1x600-900 mg, oral) + seftriakson (2x2 gr, iv) ± doksisisiklin (2x100 mg, oral) kullanıldı. Daha sonra doksisisiklin ve rifampisin ile tedavi süresi 2-10 aya tamamlandı.
4. Epidimoorşit tespit edilen olguların tedavisinde doksisisiklin (2x100 mg, oral) + rifampisin (1x600 mg, oral) kombinasyonu 6-8 hafta süreyle kullanıldı. İlaç yan etkisi gelişen hastalarda alternatif antibiyotikler kullanıldı.

Tedaviye cevap, tedavi başladıktan sonra ateşin düşmesi, klinik semptom ve bulguların kaybolması, anormal laboratuvar değerlerin düzelmesi ve akut faz reaktanlarının normale dönmesi olarak kabul edildi. İyileşen hastalarda tedavi bitiminden sonra semptom ve bulguların tekrarlaması veya kan kültürünün pozitifleşmesi relaps veya reinfeksiyon olarak değerlendirildi.

Veri Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 16. 0 istatistik programı ile yapıldı. Verilerin tek değişkenli analizinde Kolmogrov Smirnov testi, Pearson's chi-square testi, Student *t* test, Fisher's Exact Test ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anlamlı bulunan verilerin çok değişkenli analizi Backwards Logistic Regression Analizi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 161 hastanın 64'ü (%39.8) kadın, 97'si (%60.2) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 47 ± 17 ve yaş aralığı 16-79 olarak bulundu. Hastaların bruselloza yönelik risk faktörleri değerlendirildiğinde 115'inde (%71.4) hayvancılık öyküsü mevcuttu. Hayvancılıkla uğraşan hastaların 68'inin (%59.1) hayvanlarında düşük öyküsü vardı. Olguların 128'inde (%79.5) taze peynir yeme öyküsü, 3'ünde (%1.9) gıda sektöründe çalışma öyküsü, 1'inde (%0.6) ise diğer risk faktörleri ile birlikte laboratuvarında çalışma öyküsü mevcuttu. Hastaların demografik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

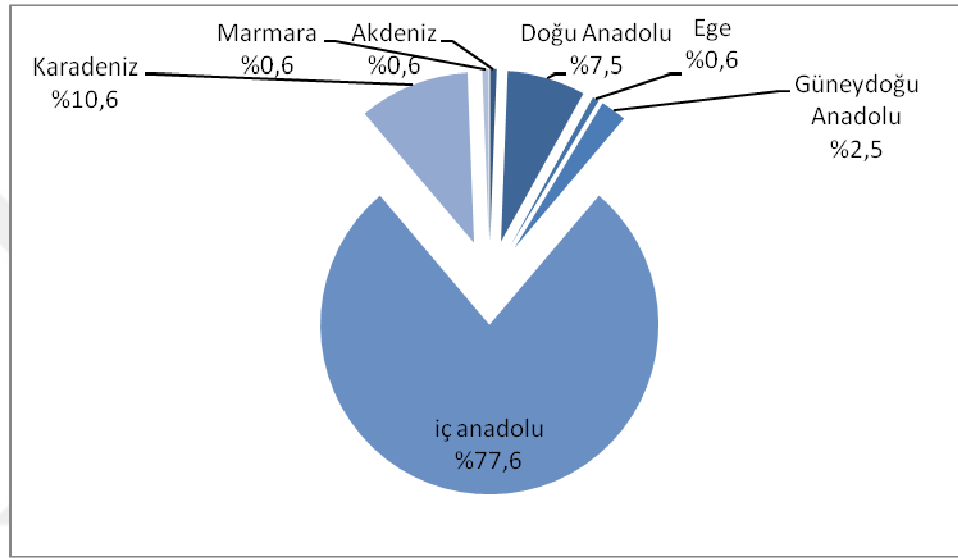
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Sayı	%
Kadın	64	(39.8)
Erkek	97	(60.2)
Yaş Aralığı (yıl)	16-79	
Yaş Ortalaması (yıl)	47 ± 17	

Tablo 2. Risk faktörleri

	n	%
Taze peynir yeme + hayvancılıkla uğraş	92	57.1
Sadece taze peynir yeme	36	22.3
Sadece hayvancılıkla uğraş	23	14.2
Gıda sektöründe çalışma	3	1.9
Laboratuvarında çalışma	1	0.6

Hastaların 125'i (%77.6) kırsal alandan geliyordu; 36 hastada (% 22.4) ise kırsal alanda yaşama öyküsü yoktu. Bölgelere göre dağılım incelendiğinde, İç Anadolu bölgesinden 125 (%77.6), Karadeniz bölgesinden 17 (%10.6), Doğu Anadolu bölgesinden 12 (%7.5), Güneydoğu Anadolu bölgesinden 4 (%2.5), Akdeniz, Marmara ve Ege bölgesinden 1'er (%0.6) hastanın olduğu anlaşıldı. Hastaların çoğu Ankara ilindendi.



Grafik 1. Bölgelere göre dağılım

Hastaların 126'sı (%78.3) kliniğimizde takip edilmeden önce çeşitli nedenlerle başka merkezde bir doktora başvurmuştu. En fazla başvuru 33 hasta (%26.2) ile dahiliye uzmanına yapılırken, onu 21 hasta (%16.7) ile enfeksiyon hastalıkları ve 17 hasta (%13.5) ile fizik tedavi uzmanına başvuru takip etmişti. Başvuru yapılan bölümler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kliniğimize kabul edilmeden önce başvurulmuş bölümler

Klinik	n	%
Dahiliye	33	26.2
Enfeksiyon hastalıkları	21	16.7
Fizik tedavi	17	13.5
Beyin cerrahisi	8	6.3
Ortopedi	5	3.9
Nöroloji	3	2.3
Psikiyatri	2	1.5
Romatoloji	2	1.5
Bilinmeyen	35	27.8

Hastalar başvuru öncesi altta yatan kronik hastalıkları ve aldıkları tedaviler açısından sorgulandı. Sekiz hastada (%4.9) hipertansiyon, 6'sar hastada (%3.7) diyabet, koroner arter hastalığı ve tiroid hastalıkları mevcuttu (Tablo 4). Otuz bir hastada (%19.5) başvuru öncesi analjezik ilaç, 23 hastada (%14.2) çeşitli nedenlerle antibiyotik ve 3 hastada (%1.9) antidepresan kullanımı öyküsü vardı.

Tablo 4. Altta yatan hastalıklar

Hastalık	n	%
Hipertansiyon	8	4,9
Diyabet	6	3,7
Koroner Arter Hastalığı	6	3,7
Tiroid Hastalıkları	6	3,7
Kronik Hepatit	4	2,5
Depresyon	3	1,9
Osteoartrit	2	1,2
Omurga Kırığı	2	1,2
Psöriazis	2	1,2

Yakınma sürelerine göre 99 hasta (%61.5) akut, 36 hasta (%22.4) subakut, 6 hasta (%3.7) kronik bruselloz olarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Semptomların süresine göre klinik formları

Klinik form	N	%
Akut	99	61.5
Subakut	36	22.4
Kronik	6	3.7

Takip edilen hastaların 20'sinde (%12.4) daha önceden bruselloz geçirme öyküsü mevcuttu. Bu hastalarda relaps ya da reenfeksiyon düşünüldü. Kliniğimize başvurmadan önce ilk enfeksiyonlarında 13'ü (%61.9) rifampisin + doksisiklin, 3'ü (%14.8) doksisiklin + streptomisin, 1'i (%4.8) rifampisin + doksisiklin + seftriakson, 1'i (%4.8) rifampisin + doksisiklin + kotrimaksazol kombinasyon tedavisi almıştı. İki hastanın kullandığı tedavi rejimi bilinmiyordu (Tablo 6). Hastaların öykülerinden, ilaçlarını düzenli kullanmadıkları ya da maruziyetin devam ettiği (taze peynir tüketimi vb.) öğrenildi.

Tablo 6. Relaps veya reenfeksiyonu olan hastaların daha önce aldığı tedaviler

Tedavi	n	%
Doksisiklin + rifampisin	13	65
Doksisiklin + streptomisin	3	15
Doksisiklin + rifampisin + seftriakson	1	5
Doksisiklin + rifampisin + kotrimaksazol	1 2	5 10
Tedavisi bilinmeyen		
Toplam	20	100

Başvuruda hastaların en sık semptomları ateş (%77.7), terleme (%57.8) ve halsizlik (%56.5) idi (Tablo 7). Bel ağrısı (%45.3) ve artralji (%39.1) diğer sık görülen semptomlar arasındaydı. On üç hastada (%8.1) nörolojik semptomlar vardı. Nörolojik semptomlar arasında en sık baş ağrısı (%53.8) ve paraparazi (%38.4) saptandı. Dört hastada (%30.7) kraniyal sinir tutulumu, 3 hastada (%23.0) epileptik nöbet, 3 hastada (%23.0) ajitasyon/deliryum ve 3 hastada da (%23.0) şuur bulanıklığı vardı.

Tablo 7. Hastaların semptomları

Semptomlar	n	%
Ateş	123	77.7
Terleme	93	57.8
Halsizlik	91	56.5
Bel ağrısı	73	45.3
İştahsızlık	67	41.6
Artralji	63	39.1
Miyalji	45	28.0
Baş ağrısı	42	26.1
Kilo kaybı	41	25.5
Üşüme-titreme	33	20.5
Bulantı-kusma	29	18.0
Kalça ağrısı	27	16.8
Nörolojik semptomlar	13	8.1
Sırt ağrısı	12	7.5
Testislerde ağrı ve şişlik	5	5.2*
Döküntü	2	1.2

*Erkek hastalar (n=97) üzerinden oranlama yapılmıştır.

Fizik muayenede; 97 hastada (%60.2) ateş, 66 hastada (%41.6) bel hareketlerinde kısıtlılık, 32 hastada (%19.9) kalça hareketlerinde kısıtlılık, 18 hastada (%11.2) hepatomegali, 7 hastada (%4.4) splenomegali, 10 hastada (%6.2) periferik

artrit, 7 hastada (%7.1) orşit ve 9 hastada (%5.5) santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna ait semptomlar saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Fizik muayene bulguları

Bulgular	n	%
Ateş	97	60.2
Bel hareketlerinde kısıtlılık	66	41.6
Kalça hareketlerinde kısıtlılık	32	19.9
Hepatomegali	10	6.2
Artrit	9	5.5
Nörolojik bulgular	7	7.2*
Orşit	7	4.4
Splenomegali	3	1.9
LAP	3	1.9
Döküntü		

*Erkek hastalar (n=97) üzerinden oranlama yapılmıştır.

Olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde; 98 hastada (%60.8) anemi (hemoglobin erkek: < 14 g/dl, (Erkek için bu oran doğru mu?) kadın: < 12.3 g/dl), 30 hastada (%18.6) lökopeni (lökosit sayısı < 4400/mm³), 6 hastada (%3.7) lökositoz (lökosit sayısı > 11.300/mm³), 24 hastada (%14.9) trombositopeni (trombosit sayısı < 150.000/mm³) olduğu görüldü. Hastaların hiçbirinde ciddi lökopeni (lökosit sayısı < 1500/ mm³) ve ciddi anemi (Hb < 7 g/dl) saptanmadı. Altmış iki hastada (%38.5) karaciğer enzim yüksekliği (AST > 41 IU, ALT > 50 IU) tespit edildi. Ortalama AST düzeyi 47.1 ± 51.7, ortalama ALT düzeyi 49.1 ± 54.1 olarak bulundu. CRP yüksekliği (CRP > 5 mg/dl) 134 hastada (%83.2), sedimantasyon yüksekliği (sedimantasyon > 20 mm/saat) 100 hastada (%62.1) saptandı. Ortalama sedimantasyon 40.8 ± 33.8 mm/saat, ortalama CRP 70.7 ± 33.0 mg/dl olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar Değerleri	n	%
Hemoglobin (g/dl)		
Anemi (erkek < 14, kadın < 12.3)	98	60.8
Lökosit sayısı (/mm ³)		
< 4400	30	18.6
4400-11300	125	77.7
>11300	6	3.7
Trombosit sayısı (/mm ³)		
< 150000	24	14.9
150000-450000	129	80.1
>450000	8	4.9
ALT/AST (> 50 IU)	61	37.6
Sedimentasyon (> 20 mm/saat)	100	62.1
CRP (> 5 mg/dl)	134	83.2

Brusella standart tüp aglütinasyonu (STA) 157 hastada (%97.5) 1/160 ve üzerinde pozitif saptandı. Hastaların 58'inde (%36.0) 1/1280, 31'inde (%19.3) 1/640, 29'unda (%18.3) 1/320, 17'sinde (%10.6) 1/160, 22'sinde (%13.6) 1/2560 ve üzerinde bulundu. Bunun yanında, STA testi 1 hastada (%0.6) negatif, 1 hastada (%0.6) 1/40, 2 hastada (%1.2) 1/80 idi. STA < 1/160 olan bu hastalarda kan kültüründe *Brucella spp.* üremesi ile tanı konuldu (Tablo 10).

Hastalığın klinik formları (akut, subakut ve kronik) ile STA yüksekliği (1:1280 ve üzeri) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 11). Kan kültüründe üreme olan 70 olgunun 40'ında STA 1:1280 ve üzerinde bulundu ve kan kültür pozitifliği ile STA yüksekliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.03) (Tablo 12).

Tablo 10. STA test sonuçları

STA	n	%
Negatif	1	0.6
1/40	1	0.6
1/80	2	1.2
1/160	17	10.6
1/320	29	18.3
1/640	31	19.3
1/1280	58	36.0
1/2560 ve üzeri	22	13.6

Tablo 1. Klinik form ile STA arasındaki ilişki

Klinik form	STA $\geq$ 1:1280		P değeri
	n	%	
Akut	51	51.5	0.433
Subakut	16	44.4	0.529
Kronik	3	50.0	0.963
Relaps/reinfeksiyon	9	45.0	0.697

Tablo 12. Kan kültürü ile STA arasındaki ilişki

Kan kültürü	STA $\geq$ 1:1280		P değeri
	n	%	
Pozitif	40	57.14	0.03
Negatif	30	42.86	

Hastaların 135'inden kan kültürü alındı. Bunların 70'inin (%51.9) kan kültüründe *Brucella* spp. üredi. Akut bruselloz düşünülen hastaların 51'inde (%60.7) kan kültürü pozitif idi ve akut bruselloz ile kan kültür pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0.008$). Subakut ve kronik bruselloz olguları ile kan kültür pozitifliği arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı. Subakut olguların 13'ünde (%44.8) kan kültürü pozitif iken ($p=0.393$), kronik olguların hiç birinde kan kültüründe üreme olmadı (Tablo 13). Ateş ile kan kültür pozitifliği arasında da anlamlı ilişki bulundu. Kan kültüründe üreme olan 70 hastanın 54'ünde fizik muayenede ateş tespit edildi ($p=0.001$).

Tablo 13. Klinik form ile kan kültürü arasındaki ilişki

Klinik form	Kan kültürü pozitifliği		P değeri
	n	%	
Akut	51	60.7	0.008
Subakut	13	44.8	0.393
Kronik	0	0.0	-
Relaps	6	35.3	0.144

Çalışmaya alınan 161 hastanın 66'sında (%41.0) komplikasyon tespit edildi. En sık gelişen komplikasyon osteoartiküler tutulum (%31.1) idi. Sekiz hastada (%4.9) nörobruselloz, 7 hastada (%4) orşit, 1 hastada (%0.6) hepatit tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Komplikasyonların dağılımı

Komplikasyonlar	n	%
Osteoartiküler tutulum	50	31.1
Nörobruselloz	8	4.9
Orşit*	7	4.1
Hepatit	1	0.6
Toplam	66	40.9

*Erkek hastalar (n=97) üzerinden oranlama yapılmıştır.

Osteoartiküler tutulum 50 (%31.0) hastada tespit edildi. Spondilit en sık görülen osteoartiküler tutulum olup, 37 hastada (%74.0) saptandı. Bunu 10 hasta ile (%20.0) sakroileit ve 8 hasta ile (%16.0) periferar artrit takip etti. Beş hastada iki farklı yerde osteoartiküler tutulum vardı. Dört hastada spondilit + sakroileit, 1 hastada spondilit + periferar artrit birlikteliği mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. Osteoartiküler komplikasyonların dağılımı

Osteoartiküler tutulum	n	%
Spondilit	32	64.0
Sakroileit	6	12.0
Periferar artrit	7	14.0
Spondilit + sakroileit	4	8.0
Spondilit + periferar artrit	1	2.0
Toplam	50	100

Spondiliti olan 37 hastanın tanısı MRG ile konuldu. Lomber bölge 17 hasta (%44.7) ile en sık tutulan vertebra seviyesi idi (Tablo 16). Spondilodiskiti olan hastaların 13'ünde (%35.1) ek olarak paravertebral apse tespit edildi. Apsenin eşlik ettiği spondilitlerin 5'i lumbosakral, 4'ü lomber, 2'si torakolomber, 2'si ise torakal yerleşimli idi.

Tablo 16. Spondiliti olan hastalarda vertebral tutulum seviyesi

Vertebral tutulum seviyesi	n	%
Servikal	2	5.3
Torakal	8	21.1
Torakolomber	2	5.3
Lomber	17	44.7
Lumbosakral	8	21.1
Toplam	37	100

Sakroileit tanısı, sakroiliak eklem grafisi veya sakroiliak MRG ile konuldu. Sakroileit tanısı konulan 10 hastanın 6'sında sakroiliak grafi ile, 4'ünde sakroiliak MRG ile tanı konuldu. İki hastada MRG'de sakroileit ile birlikte posaas apsesi görüldü. Altı hastada sakroileit tek taraflı idi.

Osteoartiküler tutulumu olan 50 hastanın 8'inde (%16.0) periferel artrit mevcuttu. Periferel artrit tanısında fizik muayene, eklem grafisi, eklem USG, kemik sintigrafisi ve eklem sıvısı kültüründen yararlanıldı. Bu hastalardan 2'si kliniğimize başvuru öncesinde bu şikayetler ile ortopedi uzmanına, 2'si fizik tedavi uzmanına ve 3'ü de dahiliye uzmanına başvurmuştu. En sık tutulan eklem 5 hasta (%62.5) ile diz eklemi idi. Bir hastada kalça eklemi, 1 hastada omuz eklemi, 1 hastada her iki el bileği eklemi tutulumu, 1 hastada ise poliartrit tespit edildi. Fizik muayenede hastaların hepsinde artrit bulguları saptandı ve 3 hastada ateş tespit edildi. Arriti olan 3 hastadan eklem sıvısı kültürü ve kalça protezi olan bir hastadan kalça protez revizyon operasyonu sırasında kemik biyopsi kültürü alındı. Eklem sıvısı kültürü alınan 3 hastadan birinde ve kemik biyopsi kültürü alınan hastada *Brucella* spp. üredi. Kemik biyopsi kültüründe *Brucella* spp. üreyen hastanın aynı zamanda kan kültürü de pozitif. Periferel arriti olan 8 hastanın toplam 4'ünde kan kültürü pozitif. Üç hastada kemik sintigrafisinde periferel eklem enfeksiyonu ile uyumlu görünüm saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Periferel eklem tutulumu

Hasta no	Tutulan eklem	Tanı yöntemi	Kan kültürü
1	Omuz eklemi	Kemik sintigrafisi, BT	Pozitif
2	Diz eklemi	Eklem grafisi	Negatif
3	Diz eklemi	Yüzeyel eklem USG	Pozitif
4	Diz, el bileği, dirsek, omuz	Kemik sintigrafisi	Negatif
5	Diz	Eklem grafisi	Pozitif
6	Kalça	Kemik-eklem kültürü	Pozitif
7	Diz	Eklem sıvı kültürü	Negatif
8	El bileği	Fizik muayene	-

Nörolojik semptomları olan 13 hasta nörobruselloz ön tanısı ile tetkik edildi. 11 hastadan BOS örneği alındı. İki hastadan ise BOS örneği alınamadı. Birinde intrakraniyal apse mevcuttu, diğeri ise morbid obez idi. Bu hastalarda klinik ve radyolojik bulgulardan yararlanılarak nörobruselloz tanısı konuldu. BOS örneği alınan 11 hastanın ise 6'sında BOS bulguları nörobruselloz ile uyumlu idi. Böylece toplam 8 hastada (%4.9) nörobruselloz tanısı konularak tedavi başlandı.

Nörobrusellozu olan 8 hastanın 4'ünde (%50) baş ağrısı, 4'ünde (%50) yürümede güçsüzlük/dengesizlik, 3'ünde (%37.5) şuur bulanıklığı, 3'ünde (%37.5) epileptik nöbet, 4'ünde (%50) paralizi, 1'inde (%12.5) senkop, 2'sinde (%25) ajitasyon/deliryum öyküsü mevcuttu. Hastaların 7'sinde ateş, 4'ünde bulantı-kusma şikayeti vardı. Şikayetlerin süresine göre hastalık 5'inde akut, 2'sinde subakut, 1'inde kronik başlangıçlı idi. Fizik muayenede 4 hastada kraniyal sinir tutulumu, 3 hastada şuur bulanıklığı, 3 hastada meninks irritasyon bulguları, 2 hastada ise uykuya meyil tespit edildi (Tablo 18).

Tablo 18. Nörobruselloz tanısı alan hastaların semptom ve bulgularının dağılımı

Semptom ve bulgular	n	%
Ateş	7	87.5
Bulantı-kusma	4	50.0
Baş ağrısı	4	50.0
Yürümede güçlük	4	50.0
Kraniyal sinir tutulumu	4	50.0
Nöbet	3	37.5
Şuur bulanıklığı	3	37.5
Meninks irritasyon	3	37.5
bulguları	2	25.0
Ajitasyon/deliryum	1	12.5

BOS alınan hastaların hepsinde BOS brusella aglutinasyon testi pozitif idi. İki hastada BOS kültüründe, iki hastada da kan kültüründe *Brucella* spp. üredi (Tablo 19). Radyolojik görüntülemeye 4 hastada (%50) kraniyal MR ve/veya BT normal

bulundu. 3 hastada (%37.5) kraniyal MR’da menigeal kontrast tutulumu, 1 hastada (%12.5) ise intrakraniyal apse formasyonu mevcuttu. Hastaların hiçbirinde başka bir komplikasyon saptanmadı.

Tablo 19. Nörobruselloz tanısı konulan hastaların BOS bulguları

Hasta no	Hücre (/mm ³)	Protein (mg/dl)	Glukoz (mg/dl)	BOS STA Testi	BOS kültürü	Kan kültürü
1	1	202	35	1/32	Negatif	Pozitif
2	0	279	21	1/256	Pozitif	Negatif
3	270	891	30	1/64	Pozitif	Negatif
4	1	70	54	1/64	Negatif	Negatif
5	90	10	39	1/256	Negatif	Negatif
6	320	722	17	1/512	Negatif	Negatif
7	Hastada intrakraniyal apse mevcut olduğu için BOS alınmadı					Negatif
8	Hasta morbid obez olduğu için BOS alınmadı					Pozitif

Nörobrusellozlu hastaların 4’ünde kraniyal sinir tutulumu tespit edildi. Bir hastada N. oculomotorius tutulumuna bağlı tek taraflı pitozis, bir hastada N. facialis tutulumuna bağlı fasiyal paralizi, bir hastada N. vestibulocochlearis tutulumuna bağlı işitme ve denge kaybı mevcuttu. Bir hastada ise N. facialis ve N.vestibulocochlearis tutulumuna ek olarak görme kaybı vardı. Yapılan ileri tetkikler sonucunda hastada santral görme kaybı olduğu tespit edildi.

Erkek hastaların (n=97) 7’sinde (%7.1) testiküler tutulum saptandı. Hastalardan 5’i kliniğimize başvuru öncesinde üroloji uzmanına başvurmuş ve nonspesifik antibiyotik tedavisi almıştı. Hastaların hepsine skrotal USG yapıldı. Testiküler tutulum 6 hastada (%85.7) unilateral, 1 hastada (%14.2) ise bilateraldi. Dört hastada epididimorşit, 1 hastada orşit, 1 hastada epididimit, 1 hastada skrolit mevcuttu.

Komplikasyonu olan (osteoartiküler tutulum, SSS tutulumu, testiküler tutulum, hepatit) ve olmayan olgular karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, anemi, lökopeni, trombositopeni, sedimantasyon, CRP ve STA düzeyi arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 20). Ateş yakınması, kan kültür pozitifliği ve hepatosplenomegali komplikasyonu olmayan hastalarda daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Komplikasyonlar, akut enfeksiyonda daha düşük oranda bulunurken subakut enfeksiyonda daha yüksekti. Her iki formda da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Relaps ve reinfeksiyonlarda da komplikasyon oranı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kronik enfeksiyonda ise hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 20).

Tablo 20. Komplikasyon gelişen hastaların özellikleri (tek değişkenli analiz sonuçları)

Özellikler	Komplikasyon yok		Komplikasyon var		P değeri
	n	%	n	%	
Erkek	60	61,9	37	38,1	0,365
Kadın	35	54,7	29	45,3	
Yaş (median)	47	(16-79)	51	(18-75)	0,211
Akut	68	68,7	31	31,3	0,002
Subakut	16	44,4	20	55,6	0,044
Relaps/Reinfeks.	7	35,0	13	65	0,020
Ateş	80	65,0	43	35,0	0,008
Hepatosplenomegali	16	80,0	4	20,0	0,041
Anemi	58	59,2	40	40,8	0,954
Lökopeni	23	74,2	8	25,8	0,056
Trombositopeni	18	75,0	6	25,0	0,084
Kan kültürü pozitifliği	50	71,4	20	28,6	<0,001
Sedimantasyon (median)	34	(2-103)	39	(3-300)	0,631
CRP (median)	32	(2-192)	28	(0.9-413)	0,558
STA (median)	1280	(40-10240)	640	(0-10240)	0,412

Çok değişkenli analizde ise, ateş ve kan kültür pozitifliği ile komplikasyonlar arasındaki ilişki anlamlı bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Komplikasyon gelişen hastaların özellikleri (çok değişkenli analiz sonuçları)

	Komplikasyon yok	Komplikasyon var	P değeri	Relatif risk	%95 C.I
Ateş	80 (%84,2)	43 (%65,1)	0,027	0,365	0,149-0,893
Kan kültürü pozitifliği	50 (%71,4)	20 (%28,6)	0,002	0,316	0,152-0,656

Tedavide, rifampisin + doksisisiklin kombinasyonu 109 (%67.7) hastada, doksisisiklin + streptomisin ± rifampisin kombinasyonu 37 (%23) hastada, rifampisin + doksisisiklin + seftriakson kombinasyonu 8 (%5.0) hastada, rifampisin + siprofloksasin kombinasyonu 2 (%1.2) hastada kullanıldı. Ayrıca iki hastada rifampisin + doksisisiklin + siprofloksasin kombinasyonu, bir hastada rifampisin + doksisisiklin + ofloksasin kombinasyonu, iki hastada da rifampisin + doksisisiklin + kotrimaksazol kombinasyonu verildi. İlaça bağlı yan etki 8 hastada (%4.9) gelişti. Üç hastada rifampisin kullanımına bağlı transaminazlarda yükselme görüldü. İki hastada doksisisikline karşı gastrointestinal intolerans, 2 hastada streptomisine bağlı işitme azlığı gelişti. Bir hastada ise kotrimaksazol kullanımına bağlı ilaç erupsiyonu görüldü.

Nörobrusellozu olan 8 hastaya rifampisin + doksisisiklin + seftriakson kombinasyonu başlandı. Hastalara ortalama 2-4 hafta rifampisin + doksisisiklin + seftriakson kombinasyon tedavisi verildikten sonra 2-10 ay rifampisin + doksisisiklin ile tedaviye devam edildi. Altı hastanın tedavi bitiminde şikayetleri geriledi. Bir hastada tüm ilaçlara karşı yaygın döküntü ve kızarıklık reaksiyonu gelişmesi üzerine hastanın tüm ilaçları kesilerek başka bir merkezin allerji ünitesine yönlendirildi. Nörobrusellozu olan bir hasta ise rifampisin + doksisisiklin + seftriakson kombinasyonu tedavisinin 3. haftasında hayatını kaybetti (Tablo. 22).

Tablo 22. Nörobrusellozu olan hastaların tedavisi ve klinik sonuçları

Hasta no	Rifampisin+doksisiklin+seftriakson	Rifampisin+doksisiklin	Sonuç
1	Bir ay	İki ay	İyileşme
2	İki hafta	İki ay	İyileşme
3	Bir ay	Dört ay	İyileşme
4	Üç hafta	İki ay	İyileşme
5	Bir ay	On ay	İyileşme
6	Bir ay	Altı ay	İyileşme
7	Üç haftalık tedavi sonunda		Exitus
8	Tüm ilaçlara hipersensitivitesi olan hasta kontrole gelmedi		-

Spondiliti olan hastalara, doksisiklin + streptomisin ± rifampisin tedavisi başlandı. İki-üç hafta sonra streptomisin kesilerek ikili tedavi (rifampisin + doksisiklin) ile devam edildi. Hastalar düzenli aralıklarla klinik ve radyolojik olarak takip edildi. Otuz iki hastanın tedavisi 6 aya tamamlandı. Geç klinik ve radyolojik yanıt alınan üç hastanın tedavisine 9 ay, iki hastanın tedavisine ise 10 ay devam edildi. Apse gelişen 13 olguda tedavi, MRG’da apse kaybolana kadar devam ettirildi. Hastaların ikisine antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi müdahale yapılarak tedavileri 9 ve 10 aya tamamlandı. Tedavisi tamamlanan hastalardan kontrole gelenlerde bir yıllık izlemde nüks görülmedi.

Sakroileit tanısı alan hastaların tedavisi de uzun tutuldu. Sakroileiti olan 10 hastanın 8’inde tedaviye doksisiklin + streptomisin ± rifampisin ile başlandı. İki-üç hafta sonra streptomisin kesilerek ikili tedavi (rifampisin + doksisiklin) ile devam edildi. Tedavi altı hastada 6 ay, bir hastada 2 ay ve bir hastada ise 6 haftaya tamamlandı. İki hastanın tedavisi ise 6 hafta doksisiklin + rifampisin ile yapıldı. Hastalardan birinde başvurudan 6 ay öncesinde bruselloz geçirme öyküsü mevcuttu ve hasta relaps olarak kabul edildi. Bütün hastalarda tedaviye yanıt alındı ve tedavi sonrası bir yıllık izlemlerinde nüks görülmedi.

Brusella artritli hastaların tedavisi ilk 21 gün streptomisin + doksisiklin, daha sonra doksisiklin + rifampisin kombinasyonu şeklinde verildi. Tedavi iki hastada 6

ay, iki hastada 3 ay, iki hastada 2 ay ve iki hastada 6 haftaya tamamlandı. Hastaların tedavi sonrası bir yıllık izlemlerinde nüks görölmedi.

Orşitli 7 hastanın 6'sı doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu aldı. Bu hastalardan 5'nin tedavisi 6 haftaya tamamlanırken bir hastada tedavi 8 haftaya tamamlandı. Bir hasta ise 6 hafta rifampisin + siprofloksasin kullandı. Hastaların tedavi sonrası bir yıllık takiplerinde nüks görölmedi.



TARTIŞMA VE SONUÇ

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık dünyanın her yerinde görülebilmekle birlikte Arap ve Hint yarımadaları, Akdeniz ülkeleri, Meksika, Orta Amerika ve Güney Amerika'da hiperendemiktir (4, 8).

Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde sığır ve koyunlarda yaygındır (4, 13). Ülkemizde çeşitli bölgelerde ve çeşitli tarihlerde yapılan çalışmalarda seroprevelans %2-6 arasında bulunmuştur (7, 110, 111). Mortalitesi düşük olmasına karşın morbititesi yüksek olan hastalık, hayvanlarda üretim kaybı ve düşüklere, insanlarda ise iş gücü kaybına neden olması ile ekonomik zarara yol açmaktadır (3, 112).

Ülkemizde bruselloz her yaş ve cinste görülmektedir. Taşova ve arkadaşları, 238 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada brusellozdan en çok etkilenen yaş grubunu %78 ile 15-44 yaş arası olarak saptamışlardır (110). Çalışmamızda yaş artışı ile beraber brusellozdan etkilenen kişi sayısı da artmıştır. 16-44 yaş grubunda 62 hasta (%38.5) mevcutken, 45 yaş ve üzerinde 99 hasta (%61.5) saptanmıştır.

Bruselloz çeşitli yollardan insanlara bulaşmakla beraber ülkemizde en sık saptanan bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir (110, 113). Benzer şekilde bu çalışmada da en sık bulaş yolunun taze peynir tüketimi (%79.5) olduğu saptandı. Hastaların çoğunda (%77.6) kırsal alanda yaşama ve hayvancılıkla uğraşma (%71.4) öyküsü mevcuttu. Bu sonuçlar, kırsal kesimlerde pastörizasyon ve kaynatma işlemlerinin yetersiz yapıldığını ve çiğ süttten yapılan taze peynir tüketiminin yaygın olduğunu düşündürmektedir. Hasta hayvanların idrar, genital akıntı ve düşük materyalleri ile direk temas hayvanlardan insanlara enfeksiyonun geçişine yol açmaktadır. Çalışmamızda hastaların %14.2'sinde tek risk faktörü hayvancılık ile uğraşma idi. Bu hastalarda hayvan ve hayvan ürünleri ile direk temas,

muhtemel bulaş yolu olarak düşünülebilir. Hastaların 7'sinde (%4.3) ise bulaşın kaynağı saptanamadı.

Çalışmaya alınan hastaların semptomları incelendiğinde, en sık görülen şikayetlerin ateş (%77.7), terleme (%57.8), halsizlik (%56.5), bel ağrısı (%45.3) ve artralji (%39.1) olduğu tespit edildi. Taşova ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde en sık semptomlar ateş %83, eklem ağrısı %78, terleme %63 olarak belirtilmiştir (110). Kadanalı ve arkadaşlarının yaptığı bakteriyemik ve nonbakteriyemik hastaların karşılaştırıldığı çalışmada; ateş ve üşüme bakteriyemik seyreden ve semptom süresi kısa olan hastalarda daha sık görülürken, semptom süresi uzun olan, bakteriyemik seyretmeyen olgularda artralji en sık saptanan semptom olarak bulunmuştur (113). Çalışmamızda, ateşi olan hastalarda, bakteriyeminin bir göstergesi olan kan kültür pozitifliğinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Yine, komplikasyonu olmayan hastalarda, komplikasyonlu hastalara göre anlamlı olarak ateş şikayetinin daha sık olduğu görülmüştür. Bu sonuç, ateşin çoğunlukla akut enfeksiyonun bir göstergesi olması ve akut dönemde komplikasyon riskinin düşüklüğü ile açıklanmıştır.

Çalışmada en sık saptanan fizik muayene bulguları ateş (%60.2), osteoartiküler sisteme ait bulgular (bel hareketlerinde kısıtlılık %41.6, kalça hareketlerinde kısıtlılık %19.9) ve hepatomegali (%11.2) idi. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir (110, 124). Brusellozda hemen her sistem ve organa ait tutulumlar görülebilmekle beraber en sık osteoartiküler komplikasyonlar ile karşılaşmakta ve sıklığı %10-80 arasında değişmektedir (4, 40). Farklı serilerde osteoartiküler tutulum oranlarının geniş bir aralık sergilemesi, kullanılan radyolojik yöntemlerin duyarlılığı ile ilişkili olabilir. Osteoartiküler tutulum Taşova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %36.5, Aygen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 19.7 olarak tespit edilmiştir (110, 114). Çalışmamızda da osteoartiküler tutulum en sık tespit edilen komplikasyon olup 50 hastada (% 31.1) saptanmıştır.

Osteoartiküler tutulumu olan hastalarda, tutulum bölgesi sıklık olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Kadanalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

sakroileit en sık saptanan tutulum olup, hastaların %72.2'sinde gösterilirken, Aygen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periferik artrit %47.2 ile en sık osteoartiküler tutulum olarak tespit edilmiştir (114, 115). Colmenero ve arkadaşlarının yaptığı 530 olgudan oluşan çalışmada ise %47.4 ile spondilit en sık osteoartiküler tutulum bölgesi olarak saptanmıştır (40). Çalışmamızda ise Colmenero ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde en sık spondilit (%74.4) tespit edildi. Literatürde spondilit %2-53 gibi oldukça değişik oranlarda bildirilmiştir (46). Spondilit genellikle yaşlı erkeklerde ve kronikleşmiş olgularda görülür. Semptomların süresi uzundur. En çok lomber vertebralara yerleşir, bunu torakal ve servikal tutulum takip eder (4, 40, 116). Çalışmamızda spondilitli hastaların 16'sı kadın, 21'i erkekti ve yaş ortalaması 54.5 idi. Literatür ile uyumlu olarak en sık tutulum lomber vertebralarda (%44.7) tespit edildi. Daha sonra sırasıyla lumbosakral (%21.1), torakal (%21.1), torakolomber (% 5.3), servikal (%5.3) ve sakral (%2.6) bölge tutulumu saptandı. Ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde, bel ağrısı, bel hareketlerinde kısıtlılık, spinal hassasiyet gibi semptomları olan hastalarda brusellozun komplikasyonu olarak spondilit gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Olgularımızda spondilit tanısı MRG ile konuldu. Direkt grafi, Brusella spondiliti tanısında hızlı ve ucuz bir testtir. Ancak hastalığın ilk haftalarında duyarlılığı düşüktür. Patolojik bulguların direkt grafide görülebilmesi için uzun süre gereklidir ve dejeneratif hastalıklar ile ayrımı güçtür. Kemik sintigrafisi ve MRG lezyonun erken tanısında ve patolojinin tanımlanmasında direkt grafiden daha duyarlıdır. Sintigrafinin, yüksek duyarlılığına rağmen kemikteki inflamatuvar değişikliklerin saptanmasındaki özgüllüğü düşüktür. Spondilit tanısında MRG, erken tanıda duyarlılığı yüksek noninvaziv bir test olduğu için ilk seçenek olmalıdır (42, 46, 48, 116, 117).

Spondilit seyrinde paravertebral, epidural ve posaaas apsesi görülebilir (4). Paravertebral apse literatürde % 5-63 oranında bildirilmiştir (46). Çalışmamızda spondilit ile takip edilen hastaların 13'ünde (% 35.1) paravertebral apse tespit edildi. Bunların 11'i lomber bölge yerleşimli, 2'si torakal yerleşimli idi.

Brusella spondilitinde antibiyotik tedavi süresi spondiliti olmayan hastalara göre daha uzun tutulmalıdır (39, 46). Bazı çalışmalarda bu süre 12 haftaya kadar uzatılmıştır (46). Spondilit gibi osteoartiküler komplikasyonu bulunan hastalarda, doksisiklin + streptomisin kombinasyonunun, doksisiklin + rifampisin kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Büyük epidural veya paravertebral apse varlığında, antibiyotik tedavisine ilave olarak cerrahi müdahale gerekebilir (46, 103, 104). Bu çalışmada, spondiliti olan hastalarda, ilk 3 hafta doksisiklin + streptomisin ± rifampisin kombinasyon verildi, daha sonra rifampisin + doksisiklin kombinasyonu ile tedavi 4-6 aya tamamlandı. Klinik ve radyolojik geç yanıt alınan 5 hastada tedavi 9-10 aya uzatıldı. Aps e tespit edilen 2 hastaya antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi müdahale de yapıldı.

Sakroileit literatürde en sık bildirilen osteoartiküler tutulumlardan biridir ve genellikle spondilit ile birliktedir. Kadanalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sakroileit (%72.2) en sık osteoartiküler tutulum şekli olarak bulunmuştur (4, 115). Sakroileit oranı, Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında % 36.1, Arıza ve arkadaşlarının çalışmasında %11.7 olarak belirtilmiştir (115, 118). Taşova ve arkadaşları da en sık tutulumun sakroileit olduğunu, bunu periferik artrit ve spondilitin takip ettiğini bildirmişlerdir (44). Spondilit çoğunlukla yaşlı erkeklerde görülürken, sakroileit daha çok gençlerde ve her iki cins te görülmektedir. Genellikle tek taraflıdır (4, 5, 46, 118). Bu çalışmada sakroileit 10 hastada (%20) tespit edildi. Bunlardan 6's ı tek taraflı, 4'ü ise spondilit ile birlikte idi.

Sakroileit genelde alt lomber bölgede ağrıya neden olur. Bu nedenle spondilit ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Ancak sakroileitte tedaviye cevap ve prognoz genellikle daha iyidir (46). Direkt grafide sakroileitin anormal bulgularına sıklıkla rastlanmaktadır, ancak genellikle minimaldir ve değerlendirilmesi güçtür. Brusella sakroileiti karakteristik olarak tüberküloz sakroileitinden daha erken dönemde, 2-3. haftada bulgu verir. Kemik sintigrafisi, MRG ve BT erken tanıda yardımcıdır. Teknisyum ve galyum izotopik kemik taraması brusella sakroileiti tanısında faydalıdır. Ancak klinik düzelme olmasına rağmen uptake artışı devam ettiği için tedavi takibinde kullanılmamalıdır (118). Kadanalı ve arkadaşları yaptığı çalışmada brusellozun osteoartiküler ve yumuşak doku tutulumunun (paravertebral apse, orşit

vs) bir arada düşünöldüğü hastalarda Tc-99m HIG (Polyclonal human immünoglobulin) sintigrafisinin faydalı olduğunu belirtilmiştir (115). Çalışmamızda sakroileit tanısı hastaların 6'sında sakroiliak eklem grafisi ile, 4'ünde ise sakroiliak MRG ile konuldu.

Brusella sakroiletinide tedavi süresi uzun tutulabilir ve streptomisin içeren bir kombinasyon tercih edilebilir. Bu çalışmada sakroileit tanısı alan hastalardan 8'i başlangıçta streptomisin + doksisisiklin ± rifampisin kombinasyonu ile 21 gün tedavi aldı. Daha sonra streptomisin + doksisisiklin kombinasyonu ile tedaviye devam edildi. Hastanın klinik seyrine göre tedavi 6 hafta ile 6 ay arasında verildi. İki hasta ise 6 hafta streptomisin + doksisisiklin kombinasyonu ile tedavi edildi. Hastaların hiçbirinde nüks görülmedi.

Periferik artrit genellikle genç erişkinlerde akut enfeksiyon sırasında görülür. 55 yaş üzerindeki kişilerde nadirdir (1, 5). Çoğunlukla monoartiküler, nadiren oligoartikülerdir. Diz ve kalça en sık tutulan eklemlerdir (4, 38, 44, 48). Sinoviyanın mikroorganizma tarafından direkt tutulumu olabildiği gibi bazı olgularda reaktif olarak da görölebilir (45). Artriti olan hastaların yarısından daha azında effüzyon vardır ve sinovyal sıvı analizinde lenfosit hakimiyeti saptanır. Eklem ve bursadan mikroorganizmanın üretilmesi kesin tanıyı sağlar. Ancak bu her zaman mümkün değildir. Sinoviyanın patolojik incelemesinde granüloamatöz doku, küçük ve büyük mononükleer hücre infiltrasyonu ve granülom formasyonu görülür. Kültür zaman alıcıdır ve pozitiflik oranları düşüktür. Bu nedenle brusella artriti tanısı klinik ve radyolojik bulguları olanlarda serumda brusella aglütinasyon titresi araştırılarak konulmaktadır (3, 45). Çalışmamızdaki hastaların 8'inde (%16) periferik artrit mevcuttu. Literatür ile uyumlu olarak 5 hastada diz eklemi, bir hastada kalça, bir hastada omuz, bir hastada bilateral el bileği tutulumu vardı. Bir hastada ise poliartiküler tutulum vardı. Hastaların tanısında direkt eklem grafisi, eklem USG'si, kemik sintigrafisi ve kültürden faydalanıldı. Bir hastada sinovyal sıvıdan, bir hastada kemikten ve 4 hastada kandan *Brucella* spp. izole edildi. Hastaların hepsinde serolojik testler pozitif idi.

Brusella artritli hastaların tedavisi ilk 21 gün streptomisin + doksisisiklin, daha sonra doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu şeklinde, 6 hafta ile 6 ay arasında değişen sürelerde verildi. Takiplerinde nüks görülmedi.

Çalışmamızda 97 erkek hastanın 7'sinde (%7.1) testiküler tutulum saptandı. Altı hastada tek taraflı, bir hastada iki taraflı tutulum mevcuttu. Hastalara 6-8 hafta süreyle doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu başlandı. Tedavi sonrası takiplerinde nüks görülmedi.

Epididimoorşit brusellozun en sık genitoüriner tutulumudur. Erkek hastaların %2-20'sinde görülmektedir. Genellikle akut hastalık seyrinde ve genç erkeklerde görülür. Tek taraflı tutulum vardır (3, 4, 119). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada erkek hastaların %12.7'sinde epididimoorşit saptanmış; hastaların yaş ortalamasının epididimoorşit olmayan erkeklerden anlamlı olarak daha düşük olduğu ve hepsinde tutulumun tek taraflı olduğu gösterilmiştir (119). Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise brusellozlu hastaların % 35'inde epididimoorşit saptanmış ve bir hasta hariç hastaların hepsinde tek taraflı tutulum olduğu tespit edilmiştir (120). Epididimoorşitte en sık görülen semptomlar skrotal ağrı ve şişliktir. Hastaların yaklaşık yarısında üriner semptomlara rastlanmasına rağmen idrar analizi ve kültürü normaldir. Kliniğimizde yapılan çalışmada, akut dönemde hastaların çoğunda sperm sayısında azalma saptanmış, 4 hastada ise tedavi sonrası kalıcı azospermi/oligospermi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, brusella orşitinin infertiliteye neden olduğunu söyleyebilmek için kontrollü çalışmalar gerekmektedir (4, 119).

Santral sinir sistemi tutulumu, brusellozlu hastaların %5'inden daha azında, akut ve kronik menenjit şeklinde görülür. Sıklıkla hastalığın seyrinde geç dönemde görülmesine rağmen başlangıçta da ortaya çıkabilir (4, 35). Nörobruselloz oranı Bodur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %17.8, Yetkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise % 6.6 bulunmuştur. Literatürlerde bu oran %2-5 olarak bildirilmiştir. Hastanelere başvuran hasta popülasyonunun niteliği, nörobruselloz oranlardaki farklılığın nedeni olabilir (51, 121).

Nörobrusellozun tipik klinik bulguları ve spesifik BOS bulguları yoktur. Tipik klinik bulgular sergilememesi ve BOS bulgularının genellikle anormal olması nedeniyle baş ağrısı dahil nörolojik semptomları olan brusellozlu hastalardan BOS örneği mutlaka alınmalıdır (121). Meningeal irritasyon bulguları hastaların %50'den daha azında saptanmaktadır. Tanı, menenjitin klinik ve laboratuvar bulguları ile konulmaktadır. BOS'ta artmış protein, normal veya düşük glukoz düzeyi, lenfositik pleositoz ve yüksek brusella aglütinasyon titresi mevcuttur. Tanı için BOS'ta antikorun herhangi bir titrede pozitif olması yeterlidir, hatta bazı hastalarda negatif olabilir. Gram boyama ve kültür genellikle negatiftir (4, 49, 51). Çalışmamızda hastaların 3'ünde meningeal irritasyon bulguları mevcuttu. BOS örneği alınan 6 hastanın hepsinde glukoz düşük, aglütinasyon testi pozitif ve bir hasta dışında diğerlerinde protein yüksek tespit edildi. Üç hastada lenfositik pleositoz saptandı. İki hastada BOS kültüründen, iki hastada ise kan kültüründen etken mikroorganizma izole edildi.

Kraniyal sinir tutulumu nadirdir. En sık optik, okülomotor, abduzens, fasiyal ve vestibülokohlear sinir tutulur. Sensörinöral işitme kaybı, fasiyal paralizi ve şaşılık görülebilir (12, 51). Hastalarımızın 4'ünde kraniyal sinir tutulumu saptandı. Birer hastada okülomotor, fasiyal ve vestibülokohlear sinir, bir hastada ise fasiyal + vestibülokohlear sinir tutulumu tespit edildi.

Nörobrusellozda optimal antimikrobiyal rejim ve tedavi süresi belirlenmemiştir. Çoğu yazar kan-beyin bariyerini geçen ilaçlarla doksisisiklinin ikili veya üçlü kombinasyonlarının cevaba göre 2-4 ay boyunca kullanılmasını önermektedir (4, 51). Rifampisin, kotrimaksazol, doksisisiklin ve seftriakson BOS'ta yüksek konsantrasyona ulaşabilen ilaçlardır. En sık kullanılan tedavi kombinasyonu doksisisiklinin, rifampisin, kotrimaksazol ve streptomisin kombinasyonudur. Kotrimaksazol içeren kombinasyonda %30-40 tedavi başarısızlığı mevcuttur; bu nedenle alternatif tedavide düşünülmelidir (49). Bizim çalışmamızda nörobruselloz tedavisinde ilk bir ay doksisisiklin + rifampisin + seftriakson kullanımını takiben doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu 2-10 aya tamamlandı. Ölen bir hasta dışında hastaların hepsi sekelsiz iyileşti ve nüks görülmedi. Bodur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doksisisiklin + rifampisin + seftriakson tedavisi kullanılmış; hastaların

hepsinde kür elde edilmiştir (51). Yetkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 20 hasta doksisisiklin + rifampisin + seftriakson tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (121). Literatürde 2-4 aylık tedavi önerilmesine rağmen, tedavi süresine hasta bazında karar verilmelidir ve gerekirse tedavi süresi uzatılmalıdır (39, 121). Nörobruselloz vakalarında uygun tedaviye yanıt genellikle iyidir; bununla birlikte nörolojik sekelle sonuçlanan vakalar da bildirilmiştir (4, 50, 51, 52).

RES'in en önemli organı olan karaciğer tutulumu brusellozda siktir. Ancak karaciğer enzimleri normal veya hafif yüksek olarak ölçülür (4, 12, 31). Akut brusellozda karaciğer enzimlerinde yükselme ile birlikte hepatosplenomegali hastaların %50'sinde görülür. Karaciğer ve dalak etkilenmesi brusellozda genellikle hafiftir ve antimikrobiyal tedavi ile düzelir (31). Hastalarımızın %38.5'inde transaminazlarda ılımlı düzeyde yükseklik mevcuttu (49.1 ± 54.1 , ortalama AST düzeyi 47.1 ± 51.7) ve tedavi ile enzimler normal düzeye geriledi. Bir hastada hepatit kliniği mevcuttu. Altı haftalık doksisisiklin ve rifampisin tedavisi ile hastanın klinik ve laboratuvar değerleri düzeldi. Tedavi öncesi bazı olgularda tespit edilen hepatosplenomegali tedavi ile geriledi.

Brusellozda hafif anemiden pansitopeniye kadar değişen hematolojik bulgular görülebilir (4, 121). Anemi brusellozun seyrinde sık görülen bir hematolojik bulgudur. *B. melitensis* enfeksiyonlarında diğer brusella türlerinden daha sık olarak anemiye rastlanmaktadır. Anemi kanama, immün hemoliz, hipersplenizm ve enfeksiyona bağlı demir metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle gelişebilir. Genellikle geçicidir ve tedavi ile düzelir (121, 122). Anemi, Al-Eissa ve arkadaşlarının çalışmasında % 57, Crosby ve arkadaşlarının çalışmasında %74, Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında % 62.8 oranında bildirilmiştir (122, 123). Çalışmamızda hastaların % 60.8'inde anemi tespit edildi. Bu bulgu ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer idi (110, 124).

Trombositopeni hastaların %1-8'inde görülebilen nadir bir komplikasyondur. Nadiren kanamaya neden olacak kadar ciddidir (125). Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon, hemofagositoz, kemik iliği süpresyonu ve trombositlerin immün yıkımı muhtemel

mekanizmalar arasındadır. Çalışmamızda hastaların %14.9'unda trombositopeni görüldü. Hiçbirinde ciddi trombositopeni ($<30.000/mm^3$) ve kanama saptanmadı. Trombositopeni, Al-Eissa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5, Crosby ve arkadaşlarının çalışmasında ise %39.5 oranında tespit edilmiştir (121, 122).

Pansitopeni daha nadir görülen bir komplikasyondur. Çalışmamızda 9 hastada (%5.5) pansitopeni saptandı. Diğer çalışmalarda pansitopeni %10-21 oranında bildirilmiştir (121, 122, 123). Pansitopeni primer hematolojik hastalıklar ile karışabilir ve hastaların erken dönemde yanlış tanı almasına yol açabilir (121). Hipersplenizm, hemofagositoz ve/veya septisemi nedeniyle kemik iliği süpresyonu pansitopeniye neden olan mekanizmalardır. Hipersplenizm pansitopeniden sorumlu en muhtemel mekanizmadır. Bruselloz retiküloendotelyal sitem hiperplazisine neden olan bir hastalıktır. Kan hücrelerinin aşırı fagositozuna neden olan artmış bir splenik retiküloendotelyal hücre stimülasyonu mevcuttur. Splenomegali brusellozlu hastaların % 20-40'ında görülür (125). Bu oran Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında %19.7, Young ve arkadaşlarının çalışmasında %46'dır (114, 125). Çalışmamızda hastaların %17.3'ünde splenomegali tespit edildi. Splenomegali brusellozun iyi bir aktivite indeksidir ve tedavi edilen hastalarda kaybolur. Histolojik olarak dalakta granülomlar ve lenfoid hiperplazi görülebilir. Nadiren *B.suis* enfeksiyonlarında dalakta kronik süpuratif granülomlar kalıcı olabilir (126). Brusellozda kemik iliği tutulumu baskılanması görülebilir, ancak pansitopeniden sorumlu temel mekanizma değildir. Hastaların çoğunda kemik iliğinde hipersellülerite mevcuttur ve kemik iliği megakaryositleri artmıştır. Kemik iliğinde granülomlar mevcut olmasına rağmen miyelofizise neden olacak oranda değildir (125, 126). Brusellozlu hastaların kemik iliğinde hemofagositik histiyositlerin varlığı reaktif bir hemofagositozun pansitopeniye neden olabileceğine işaret etmektedir (125). Brusellozun hematolojik komplikasyonları genellikle hafiftir ve tedavi ile düzelir (4). Çalışmamızdaki tüm hastalarda hematolojik bulgular antibiyotik tedavisi ile düzeldi. Bruselloz ülkemizde sık görülen bir hastalık olması nedeniyle pansitopeni ve diğer hematolojik bozukluğu olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

ESH ve CRP inflamasyonun göstergeleridir. Özellikle CRP akut brüselloz tanısında, hastalığın aktivitesini göstermede ve tedaviye yanıtı izlemede önemli bir göstergedir. Tedaviye yanıtta prognostik değer taşır (127, 128). Demiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı 151 olgudan oluşan çalışmada hastaların %60'ında CRP, %61.6'sında ESR; Bosilkovski ve arkadaşlarının yaptığı 418 olguluk çalışmada ise hastaların %78.9'unda CRP yüksek saptanmıştır (43, 129). Çalışmamızda hastaların %83.2'sinde CRP, %62.1'inde ESH yüksekliği saptandı. Ortalama CRP değeri 70.7 ± 33.0 mg/dl, ortalama ESH 40.8 ± 33.8 mm/saat olarak bulundu. Ancak, komplikasyon gelişimi ile CRP ve sedimentasyon değerleri arasında bir ilişki saptanamadı. Serum sitokin seviyelerinin brüselloz tanısı ve tedavisindeki yerini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Demirdağ ve arkadaşlarının çalışmasında, IFN-gama ve TNF-alfa seviyesi akut brüsellozda, kontrol grubuna ve tedavi sonrasına göre daha yüksek bulunmuş; CRP ve sedimentasyon seviyelerindeki yükseklik ile korele olduğu gösterilmiş ve brüsellozun izleminde kullanılabileceği belirtilmiştir (128). Cakan ve arkadaşları, CRP, neopterin ve soluble CD-14 (sCD14) seviyelerinin brüselloz sırasında arttığını; STA ve birbirleri ile uyumlu olduklarını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada CRP ve sCD14 seviyelerinin ülkemizde etyolojisi bilinmeyen ateşin en sık nedenlerinden olan tüberkülozda brüselloza göre daha yüksek olduğu saptanmış, tüberküloz-brüselloz ayırımında kullanılıp kullanılmayacağı konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (129).

Brüsellozda tanı genellikle öykü, klinik ve serolojik bulgulara dayanılarak konmaktadır. Tanıda zaman zaman güçlüklerle karşılaşılması, hastalığın kronikleşme potansiyelinin olması ve birçok hastalıkla benzer bulgular göstermesi nedeniyle kesin tanı kan, kemik iliği ve diğer dokulardan etkenini izole edilmesi ile konulmaktadır (4). Çalışmamızda da gösterildiği gibi, ateşi olanlarda kan kültürü pozitifliği ateşi olmayanlara göre daha yüksektir. Ancak ateşi olmayan hastalarda da mikroorganizma izole edilebildiği için kan kültürü alınması önerilmektedir (35). Önceden antibiyotik kullanımı kan kültürü pozitifliğini etkilemektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır (2, 33, 71). Kan kültürü pozitifliği Ariza'nın çalışmasında %77, Gotuzzo ve arkadaşlarının çalışmasında %70, Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında %45.9 oranında bulunmuştur (33, 114, 130). Bizim çalışmamızda kan kültürü pozitifliği %51.9 idi.

Gotuzzo ve arkadaşlarının çalışmasında; klinik döneme göre hastalar sınıflandırıldığında; kan kültüründe etken, akut olgularda %83.3, subakut olgularda %40 ve kronik olgularda %25 oranında izole edilmiştir. Bu sonuçlara göre kan kültürünün özellikle akut olgularda değerli olduğunu, subakut ve kronik formların her ikisinde de etken izolasyon oranlarının çok düştüğünü belirtmişlerdir. Özkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 30'u akut 17'si subakut, 3'ü kronik olmak üzere toplam 50 bruselloz olgusunun incelenmesinde; kan kültür pozitifliğini akut, subakut ve kronik olgularda sırasıyla %66.6, % 23.5 ve % 0 olarak tespit edilmiştir (131). Çalışmamızda da akut olgularda kan kültüründen etkenin izolasyon oranı, subakut ve kronik olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Komplikasyonu olan ve olmayan hastalar kan kültürü pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, komplikasyonu olmayanlarda kan kültür pozitifliğinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu, komplikasyon gelişiminin subakut ve kronik evrelerde sık görülmesi ve hastalığın bu dönemlerinde kan kültürü pozitifliğinin belirgin olarak düşmesi ile açıklanabilir.

Brusellozda mikroorganizmanın her zaman izole edilememesi, izolasyon için geçen sürenin uzun olması ve her yerde kan kültürü yapılamaması gibi nedenlerde serolojik tanı ön plana çıkmaktadır. En çok kullanılan serolojik testler standart tüp aglütinasyon (STA) testi ve Rose-Bengal lam aglütinasyon testidir. Brusella aglütinasyon testleri kliniği uyumlu olan hastalarda oldukça hızlı, duyarlı ve özgüdür. Ayrıca kliniği bruselloz ile benzer olan hastalıklarda bruselloz tanısının ekarte edilmesinde oldukça güvenilir testlerdir. Aygen ve arkadaşlarının çalışmasında 183 hastanın 181'inde (%98.9) STA testi 1/160 ve üzerindeki titrelerde pozitif bulunmuştur. Shehabi ve arkadaşlarının 106 olgu üzerinde yaptığı çalışmada 2 hasta dışında tüm hastalarda STA testi 1/160 ve üzerinde pozitif saptanmıştır (71, 114). Mert ve arkadaşları 310 hastadan oluşan çalışmalarında; kültür pozitif 30 bruselloz olgusunun hepsinde Rose-Bengal ve STA testlerinin pozitif olduğunu, diğer 280 hastanın sadece 3'ünde (malarya, non-hodghin lenfoma ve enterik ateş) düşük titrede pozitiflik olduğunu tespit etmişlerdir (81). Çalışmamızda hastaların %97.5'inde STA 1/160 ve üzerinde pozitif saptandı. Kan kültürü pozitif olan hastalarda STA titresinin daha yüksek değerlerde (>1:1280) olduğu gösterildi.

Bruselloz tedavisinde günümüzde kabul edilen protokol kombine tedavinin en az 6 hafta devam edilmesi şeklindedir. DSÖ 1986'da altı hafta doksisisiklin (2x100 mg) + Rifampisin (15mg/kg/gün) kombinasyonunu seçkin tedavi olarak önermiştir (35, 102, 110). Çalışmamızda komplikasyonu olmayan veya sadece genitoüniner komplikasyonu olan hastalarda 6 hafta süre ile rifampisin + doksisisiklin kombinasyonu kullanıldı. Hepsinde tedaviye yanıt alındı. Solera ve arkadaşları 6 hafta doksisisiklin (2X100 mg/kg/gün) + rifampisin (1x900 mg) kombinasyon tedavisi ile 6 hafta doksisisiklin (2X100 mg/kg/gün) + 2 hafta streptomisin (1gr/gün) kombinasyon tedavisini tedaviye yanıt, relaps ve yan etki açısından karşılaştırmış; tedaviye yanıt ve yan etki açısından iki grup arasında fark bulunmazken, relaps gelişiminin doksisisiklin + streptomisin kombinasyonunda daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu durum rifampisinin doksisisiklinin serum düzeyini düşürerek etkinliğini azaltmasına bağlı olabilir (39). Özellikle osteoartiküler tutulumu olanlarda streptomisin kombinasyonu daha üstündür (103, 104). Bayındır ve arkadaşları, brusella spondilitinde farklı tedavi rejimlerinin etkinliğini değerlendirdiği çalışmalarında streptomisin içeren rejimlerde relaps olmadığını göstermişler ve tedavide doksisisiklin + rifampisin + streptomisin kullanımını önermişlerdir. Çalışmamızda osteoartiküler komplikasyonu olan hastalarda streptomisin + doksisisiklin ± rifampisin kombinasyonu uzun süreli kullanıldı ve tedavi sonrasında hastaların hiçbirinde relaps görülmedi. Nörobruselloz tedavisinde kan-beyin bariyerini geçen ilaçlarla doksisisiklinin ikili veya üçlü kombinasyonlarının cevaba göre 2-4 ay boyunca kullanılması önerilmektedir (4, 51). En sık kullanılan tedavi kombinasyonu doksisisiklinin, rifampisin, kotrimaksazol ve streptomisin kombinasyonudur (49). Doksisisiklin + rifampisin + seftriakson kombinasyonunun da etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (51, 121). Çalışmamızda seftriakson + doksisisiklin + rifampisinden oluşan üçlü kombinasyon tedavisi 2-10 ay süre ile kullanıldı. Ölen bir hasta dışında hastaların hepsi komplikasyonsuz iyileşti.

Bruselloz intraselüler bir bakteridir ve yetersiz tedavi sonucu relaps gelişebilir. Monoterapi relaps oranını artırmakta, bu nedenle kullanılmamalıdır (110). Çalışmamızda hastaların 20'sinde geçirilmiş bruselloz öyküsü vardı. Ancak bu hastaların hepsine kombinasyon tedavisi verilmişti. Relapsların nedeninin hastaların tedavilerini uygun dozda ve sürede kullanmamaları olabileceği düşünüldü.

Bu çalışma hastaların çok büyük kısmının (%78.3) tanı almadan önce en az bir kez Enfeksiyon Hastalıkları dahil çeşitli branş doktorlarına başvurduğunu, ancak brusellozdan şüphelenilmediği göstermiştir. Brusellozun endemik olduğu ülkemizde bile hala tanıda gecikmeler söz konusudur. Bu durum brusellozun çok çeşitli klinik görünüm sergilemesi ile ilişkili olabilir. Kronikleşebilen bir hastalık olması nedeniyle hastalarda özellikle risk grubunda brusellozdan şüphelenilmeli ve gerekli tetkikler yapılmalıdır. Tedaviye uyum ve korunma önlemlerinin ihmal edilmemesi brusellozun tedavisinde son derece önemlidir. Bu nedenle hastanın sosyokültürel ve ekonomik düzeyi de göz önünde bulundurularak hastalığın tedavisi, komplikasyonları, relaps ve reinfeksiyondan korunma konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

ÖZET

Bruselloz ülkemizin de içinde olduğu bir çok ülkede endemik olarak seyreden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu çalışma Ocak 2005 - Aralık 2008 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde bruselloz tanısı ile yatırılarak izlenen hastalar üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Brusellozla uyumlu semptom ve bulguları olan hastaların kan veya diğer steril vücut sıvı (BOS, eklem sıvısı vb.) kültürlerinde *Brucella spp.* üremesi ve/veya STA titesinin $\geq 1/160$ olması veya iki hafta ara ile tekrar edilen testte 4 kat titre artışının gösterilmesi ile bruselloz tanısı konuldu. Hastalar semptomların başlangıç süresine göre akut, subakut ve kronik olarak 3 klinik forma ayrıldı. Tedaviye cevap, tedavi başladıktan sonra ateşin düşmesi, klinik semptom ve bulguların kaybolması, anormal laboratuvar değerlerin düzelmesi ve akut faz reaktanlarının normale dönmesi olarak kabul edildi. İyileşen hastalarda tedavi bitiminden sonra semptom ve bulguların tekrarlaması veya kan kültürünün pozitifleşmesi relaps veya reenfeksiyon olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 161 hastanın 64'ü (%39.8) kadın, 97'si (%60.2) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 47 ± 17 ve yaş aralığı 16-79 olarak bulundu. Hastaların bruselloza yönelik risk faktörleri değerlendirildiğinde 115'inde (%71.4) hayvancılık öyküsü mevcuttu. Olguların 128'inde (%79.5) taze peynir yeme öyküsü, 3'ünde (%1.9) gıda sektöründe çalışma öyküsü, 1'inde (%0.6) ise diğer risk faktörleri ile birlikte laboratuvarında çalışma öyküsü mevcuttu. Yakınma sürelerine göre 99 hasta (%61.5) akut, 36 hasta (%22.4) subakut, 6 hasta (%3.7) kronik bruselloz olarak değerlendirildi. Takip edilen hastaların 20'sinde (%12.4) daha önceden bruselloz geçirme öyküsü mevcuttu. Bu hastalarda relaps ya da reinfeksiyon düşünüldü.

Başvuruda hastaların en sık semptomları ateş (%77.7), terleme (%57.8) ve halsizlik (%56.5) idi. Fizik muayenede de en sık ateş, bel ve kalça hareketlerinde kısıtlılık saptandı. Brusella standart tüp aglütinasyonu (STA) 157 hastada (%97.5)

1/160 ve üzerinde pozitif saptandı. Olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde; 98 hastada (%60.8) anemi, 30 hastada (%18.6) lökopeni, 6 hastada (%3.7) lökositoz ve 24 hastada (%14.9) trombositopeni görüldü. CRP yüksekliği 134 hastada (%83.2), sedimantasyon yüksekliği 100 hastada (%62.1) saptandı. Hastalığın klinik formları (akut, subakut ve kronik) ile STA yüksekliği (1:1280 ve üzeri) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kan kültüründe üreme olan 70 olgunun 40'ında STA 1:1280 ve üzerinde bulundu ve kan kültür pozitifliği ile STA yüksekliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$).

Hastaların 135'inden kan kültürü alındı. Bunların 70'inin (%51.9) kan kültüründe *Brucella* spp. üredi. Akut bruselloz düşünülen hastaların 51'inde (%60.7) kan kültürü pozitif idi ve akut bruselloz ile kan kültür pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0.008$). Subakut ve kronik bruselloz olguları ile kan kültür pozitifliği arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı. Subakut olguların 13'ünde (%44.8) kan kültürü pozitif iken ($p=0.393$), kronik olguların hiç birinde kan kültüründe üreme olmadı. Ateş ile kan kültür pozitifliği arasında da anlamlı ilişki bulundu. Kan kültüründe üreme olan 70 hastanın 54'ünde fizik muayenede ateş vardı ($p=0.001$).

Çalışmaya alınan 161 hastanın 66'sında (%41.0) komplikasyon tespit edildi. En sık gelişen komplikasyon osteoartiküler tutulum (50 hasta, %31.1) idi. Sekiz hastada (%4.9) nörobruselloz, 7 hastada (%4) orşit, 1 hastada (%0.6) hepatit tespit edildi. Spondilit en sık görülen osteoartiküler tutulum olup, 37 hastada (%74.0) saptandı. Lomber bölge 17 hasta (%44.7) ile en sık tutulan vertebra seviyesi idi. Nörobrusellozlu hastaların 4'ünde aynı zamanda kranial sinir tutulumu vardı.

Komplikasyonu olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş, anemi, lökopeni, trombositopeni, ESH, CRP ve STA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Ateş yakınması, kan kültür pozitifliği ve hepatosplenomegali komplikasyonu olmayan hastalarda daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Komplikasyonlar, akut enfeksiyonda daha düşük oranda bulunurken subakut enfeksiyonda daha yüksekti. Her iki formda da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Relaps ve reinfeksiyonlarda

da komplikasyon oranı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kronik enfeksiyonda ise hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Çok değişkenli analizde ise, ateş ve kan kültür pozitifliği ile komplikasyonlar arasındaki ilişki anlamlı bulundu.

Tedavide, rifampisin + doksisisiklin kombinasyonu 109 (%67.7) hastada, doksisisiklin + streptomisin ± rifampisin kombinasyonu 37 (%23) hastada, rifampisin + doksisisiklin + seftriakson kombinasyonu 8 (%5.0) hastada, rifampisin + siprofloksasin kombinasyonu 2 (%1.2) hastada kullanıldı. Tedavisi tamamlanan hastalardan kontrole gelenlerde bir yıllık izlemde nüks görülmedi.



KAYNAKLAR

1. Koneman EW. Brucella species. In: Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Shreckenberger PC, Winn WC, eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott Williams &Willkens:1997:431-436
2. Baysal B. Brucella. In: Ustaçelebi Œ, ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: GneŒ Kitabevi Ltd. Œti; 1999. p. 571- 77.
3. Doğanay M, MeŒe EA. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008;897-909
4. Young EJ (2005). Brucella species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia., 2669-2674
5. Gotuzzo E, Carillo C. Brucella. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR(eds): Infectious Diseases, 3 baskı ed. Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia, New-York, 2004; 1717-24
6. İyisan AS, Akmaz , Düzgün D ve ark; Türkiyede sığır ve koyunlarda brusellozisin seroepidemiyojisi Pendik Vet Mikrobiyoloji Dergisi 2000: 31-21.
7. Çevik MA, Bruselloz epidemiyolojisi. Ankem Dergisi 2001; 15 (3): 568-570
8. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. Emerg.Infect. Dis.1997;3(2):313-321
9. Spink WW. The Nature of Brucellosis. Minneapolis: University of Minnesota Press,1956
10. İyisan AS, Akmaz , Düzgün S ve ark; Türkiyede sığır ve koyunlarda brusellozisin seroepidemiyojisi Pendik Vet Mikrobiyoloji Dergisi 2000:31-21
11. Meyer ME: Evolutionary devolopment and taxonomy of the genus Brucella,’’ Adams LG (eds): Advances in Brucellosis Research’ Texas A&M University Press, Texas (1990).12
12. Black TF. Brucellosis. In: Cohen J,Powderly WG. Infectious Diseases 2.nd ed. Mosby; Elservier 2004:1665-1667

13. Sözen TH. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002;636- 41.
14. <http://www.saglik.gov.tr/extras/istatikler/temel2004/index.htm>. Tablo 51.
15. Türkçapar N, Kurt H. Bruselloz. In: Uzun Ö, Ünal S. Eds. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2001; 1015-24.
16. Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm kültüründe *Brucella melitensis* Üretilen Bir Epididimo-Orşit Bruselloz Olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23: 148-150
17. Rubin B, Band JD, Wong P, et al. Person to person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet*. 1991;1:14-15
18. Dokuzoğuz, B., N Baykam, S Aksaray, et al. *Brucella* epididimoorşitinde ejakülattan bakteri izolasyonu. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı. -9 Ekim 1998;22:367
19. Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* 2000; 4:55-6.
20. Barroso Espadero D, Arroyo Carrera F, Lopez Rodriguez MJ, et al. The transmission of brucellosis via breast feeding. A report of 2 cases. *An. Esp. Pediatr*. 1998;48:60-2
21. Al-Eissa YA. Probable breast-milk borne brucellosis in a young infant. *Ann. Trop. Pediatr*. 1990;10:305-307
22. Grave W, Sturm AW. Brucellosis associated with a beauty parlour. *Lancet* 1083; 11(1): 1326- 27.
23. Moreno E, Stackebrandt E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer H. *B. Abortus* 16S rRNA and lipid A reveal a phylogenetic relationship with members of the alpha-2 subdivision of the class *Proteobacteria*. *J. Bacteriol* 1990; 172:3569-76
24. Sümerkan B. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008;2237-2243
25. Georgios Pappas, Nikolaos Akritidis, Mile Bosilkovski and Epaneinondas Tsianos, Brucellosis. *New England Journal of Medicine* June 2, 2005;352-22

26. Bilgehan H. Aerob Gram Olumsuz Küçük Basiller, Brucella. In: Bilgehan H. Ed. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri infeksiyonları. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, 2000;199-214
27. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik tanı, 3.Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir. 2002;475-493
28. Clinical features and aetiology of septic arthritis in northern Israel. Eder L, Zisman D, Rozenbaum M, Rosner I. Rheumatology (Oxford). 2005 Dec;44(12):1559-63. Epub 2005 Sep 7
29. Arenas GN, Staskevich AS, Aballay A, Mayonga LS. Intracellular traffic king of *Brucella abortus* in J774 macrophages. Infect Immun 2000;68:4225-63
30. Mary PE Slack, Brucella spp. In Infectious Diseases .(ed) Armstrong D., J.Cohen., 1.baskı, Harcourt Publishers, London. 1999;8.20.3-18
31. Meşe EA, İnsanlarda bruselloz. In: Doğanay, Altındaş N.Eds. Zoonozlar. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2009; 85-98
32. Colmenero JD, Reguera JM, Cabrera FP, Cisneros JM, Orjuela DL, Fernández-Crehuet J. Serology, clinical manifestations and treatment of brucellosis in different age groups. Infection. 1990 May-Jun;18(3):152-6.
33. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L.An evaluation of diagnostic methods for brucellosis--the value of bone marrow culture. J Infect Dis. 1986 Jan;153(1):122-5
34. Ertek M. Bruselloz Klinik formları ve Özellikleri. ANKEM Dergisi 17 (No. 3)2003:333-335
35. WHO. Brucellosis in human and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7
36. Ariza J, J. Corredoira, R. Pallares,et al. Characteristics of risk factor for relapse of brucellosis in human. Clin. Infect. Dis. 1995;20:1241-1249
37. Solera J, E.Martinez-Alfaro, A. Espinoza, et al. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. J. Infect. Dis.1998;36:85-92
38. Hashemi SH, Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, Farzam A, Jamal-Omidi S. Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. Int J Infect Dis. 2007 Nov; 11(6):496-500. Epub 2007 Mar 6
39. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A (1997) Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 53;245-256

40. Colmenero JD, Reguera JM, Mortos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases, Medicine (Baltimore) 1996;75:195-211
41. Mousa AR, SA Muhtaseb, DS Almudallah, et al. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. Rev. Infect Dis. 1987;9:531-543
42. Colmenero JD, JM Cisneron, DL Orjuela, et al. Clinical course and prognosis of brucella spondylitis. Infection. 1992;20:38-42
43. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alişkan H, Colakoğlu, Arslan H. Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases. Mikrobiyol Bul. 2007 Oct;41(4):517-27
44. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HZS. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. Clin Rheumatol 1999;18:214-19
45. Resnick D, Niwayama G. Osteomyelitis, septic arthritis, and soft tissue infection: Organism. In: Resnick D (ed). Diagnosis of bone And Joint Disorders. Philadelphia: WB saunders Company, 1995:2448-558
46. Solera J, Lozano E, Martinez, Alfaro E, espinoza A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. Clin Infect Dis 1999; 29: 1440-9
47. Georgios Pappas, Nikolaos Akritidis, Mile Bosilkovski and Eapaneiondas Tsianos, Brucellosis. New England Journal of Medicine June 2, 2005:352-22
48. Khateeb M I, Araj G F , Majeed S A, Lulu A R. Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait. Ann Rheum Dis. 1990 Dec;49(12):994-8
49. Bouza E, Garcia de la Torre M, Parras F, et al. Brucellar Meningitis. Rev. Infect Dis. 1987;9:810-822
50. Bucher A, Gaustad P, Pape E, Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis*. Scand. J. Infect. Dis. 1990;22:223-226
51. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an Endemic Area of Brucellosis. Scand. J. Infect. Dis. 2003;35:94-97
52. H. Akdeniz, H. Irmak, Ö. Anlar and A.P.Demiröz. Central Nervous System Brucellosis: Presentation, Diagnosis and Treatment. Journal of Infection. 1998;36:297-301

53. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect.* 1998 May;36(3):297-301
54. Elidan J, Michel J, Gay I, Springer H. Ear involvement in human brucellosis. *J Laryngol Otol.* 1985 Mar;99(3):289-91.
55. Young, EJ. An overview of human brucellosis. *Clin. Infect. Dis.* 1995;21:283-289
56. Jacobs F, L Abramowicz, P Vercerstraeten, et al. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev. Infect Dis.* 1990;12:740-744
57. Kadanalı A, Soypaçacı Z, Parlak M. Bruselloza bağlı bir pansitopeni olgusu. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17(1): 93- 4.
58. Walker J, Sharma OP, Rao NA. Brucellosis and uveitis. *Am. J. Ophtalmol.* 1992; 114: 374-375
59. Al Faran MF. Brucella melitensis endogenous endophthalmitis. *Ophthalmologica* 1990;201:19-22
60. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg. Infect. Dis.* 1997; 3(2): 213- 21.
61. Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of conventional castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2004 Sep;42(9):4327-8
62. Ruiz J, Lorente I, Perez J, Simarro E, Campos ML. Diagnosis of Brucellosis by Using Blood Cultures. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 2417- 18.
63. Yagupsky P. Detection of Brucella melitensis by BACTEC NR660 blood culture system. *J Clin Microbiol.* 1994 Aug;32(8):1899-901.
64. Yagupsky P, Peled N, Press J. Use of BACTEC 9240 blood culture system for detection of Brucella melitensis in synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2001 Feb;39(2):738-9
65. Ozturk R, Mert A, Kocak F, Ozaras R, Koksall F, Tabak F, Bilir M, Aktuglu Y. The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 44: 133- 35.

66. Yagupsky P. Detection of Brucella in Blood Cultures. Journal of Clinical Microbiology 1999; 37: 3437- 42.
67. Al-Shamahy HA, Wright SG. Enzyme-linked immunosorbent assay for brucella antigen detection in human sera. J Med Microbiol. 1998 Feb;47(2):169-72
68. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. Int J Infect Dis 2003;- : 173-182
69. Akdeniz H, Irmak H, Seçkinli T, Buzgan T, Demiröz AP: Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. Acta Medica Okayama 1998; 52 (1): 63- 65.
70. Magill GB, Killough JH, Said SI. Cortisone and combined antibiotic therapy of acute brucellosis melitensis. Am J Med. 1954 Jun;16(6):810-7
71. Shehabi A, Shakir K, el-Khateeb M, Qubain H, Fararjeh N, Shamat AR. Diagnosis and treatment of 106 cases of human brucellosis. J Infect. 1990 Jan;20(1):5-10.
72. Spink WW. The nature of brucellosis. Minneapolis: Univ of Minnesota press, 1956: 207-8
73. Yagupsky P, Peled N, Press J, Abramson O, Abu-Rashid M. Comparison of BACTEC 9240 Peds Plus Medium and Isolator 1.5 Microbial Tube for Detection of *Brucella melitensis* from Blood Cultures Journal of Clinical Microbiology 1997; 1382- 84
74. Deepak S, Bronson SG, Sibi, Joseph W, Thomas M. Brucella isolated from bone marrow. J Assoc Physicians India. 2003 Jul;51:717-8
75. Töre O, Bruselloz tanısına ilişkin sorunlar. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. İzmir. 1987; 158- 61.
76. Bilgehan H. Çeşitli Patojen Bakteriler; Brucella'lar. In: Bilgehan H, ed. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2.baskı. İzmir; Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 1995. p. 475- 88.

77. Elfaki MG, Al-Hokail AA, Nakeeb SM, Al-Rabiah FA. Evaluation of culture, tube agglutination, and PCR methods for the diagnosis of brucellosis in humans. *Med Sci Monit*. 2005 Nov;11(11):MT69-74.
78. Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallares R, Gudiol F. Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis*. 1988 May;157(5):918-24
79. Ariza J, Pellicer T, Pallarés R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1992 Jan;14(1):131-40.
80. Young EJ, Serologic diagnosis of human brucellosis; analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev. Infect Dis*. 1991;13:359-372
81. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Yilmaz M, Kurt C, Ongoren S, Tanriverdi M, Ozturk R. The sensitivity and specificity of Brucella agglutination tests. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003 Aug;46(4):241-3.
82. De Klerk E, Anderson R. Comparative evaluation of the enzyme-linked immunosorbent assay in the laboratory diagnosis of brucellosis. *J Clin Microbiol*. 1985 Mar;21(3):381-6
83. Saz JV, Beltrán M, Díaz A, Agulla A, Merino FJ, Villasante PA, Velasco AC. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of brucellosis. *Eur J Clin Microbiol*. 1987 Feb;6(1):71-4
84. Morata P, MI. Queipo-Ortuno, JM. Reguera, et al. Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J. Clin. Microbiol*. 1999;37(12):4163-66
85. Morata P, MI Qeipino- Ortuno, JD Colmenero. Strategy for optimizing DNA amplification in peripheral blood PCR assay used for diagnosis of human brucellosis. *J. Clin. Microbiol*. 199;36(9):2443-2446
86. Akgün Y, Ayhan Y, Çolak H, Yalçinkaya T, Koçoğlu T. Comparison of the different methods and importance of antigen standardization in serological diagnosis of brucellosis. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. *Türkisch Microbiological Society*. İstanbul:1991; 162.

87. Thomas M. Buchanan and Luke C. Faber. 2-Mercaptoethanol Brucella Agglutination Test: Usefulness for Predicting Recovery from Brucellosis. *J.Clin. Microbiol.*1980;11(6): 691-693
88. Tümtürk A, Yetkin MA, Tülek N, Kılıç D. Brusellozun Tanı ve Takibinde Serum Aglütinasyon Testi ve ‘‘Enzyme-Linked Immunoasorbent Assay’’ Yönteminin Yeri. *Klimik Dergisi.*2004;17(2):107-112
89. Kılıçturgay, K. Klinik Mikrobiyoloji, 2.Baskı. Güneş ve Nobel Kitabevleri, Bursa 1994:135-9
90. Ruiz-Mesa JD, Sánchez-Gonzalez J, Reguera JM, Martín L, Lopez-Palmero S, Colmenero JD. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Mar;11(3):221-5.
91. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *ANKEM derg* 17(No.3)2003:336-339
92. Goldbaum FA, Leoni J, Wallach JC, Fossati CA. Characterization of an 18-kilodalton Brucella cytoplasmic protein which appears to be a serological marker of active infection of both human and bovine brucellosis. *J Clin Microbiol.* 1993 Aug;31(8):2141-5.
93. Irmak H, Buzgan T, Evirgen Ö, Akdeniz H, Demiröz AP, Abdoel TH, Smits HL. Use of the Brucella IgM and IgG Flow assays in the Serodiagnosis of Human Brucellosis in an Area Endemic for Brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(6): 688- 94.
94. Queipo-Ortuno MI, P Morata, P Ocon, P Manchado, JD Calmenero. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J. Clin. Mic.* 1997;35(11):2927-30
95. Morata P, MI. Queipo-Ortuno, JM. Reguera, et al. Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J.Clin. Microbiol.*1999;37(12):4163-66
96. Matar G, IA Khneisser, AM Abdelnoor. Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of target sequence on the 31-kilodalton Brucella antigen. *J. Clin. Microbiol.* 1996;34(2):477-478

97. Morata P, MI Qeipino- Ortuno, JD Colmenero. Strategy for optimizing DNA amplification in peripheral blood PCR assay used for diagnosis of human brucellosis. *J. Clin. Microbiol.* 199;36(9):2443-2446
98. Nimri LF. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. *BMC Infect Dis.* 2003;3:5
99. Spink WW. What is chronic brucellosis? *Ann. Intern. Med.* 1951;35:258-274
100. Odeh M, Pick N, Oliven A, Deep venous thrombosis associated with acute brucellosis. *Angiology* 2000;51:253-256
101. Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Rev Infect Dis.* 1990 Nov-Dec;12(6):1060-99.
102. İnce D, Dilmer M. Bruselloz Tedavisi; Ülkemizde hangi kombinasyonu tercih etmeliyiz. *Flora* 1997;1:12-15
103. Montejo JM, Alberolo I, Glezzarete P, et al. Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin. Infect. Dis.* 1993;16:671-6
104. Cisneros J, MP Viciana, J Colmenero, et al. Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 1990;34:881-883
105. Solera J, Geijo P, Largo J, Rodriguez-Zapata M, Gijón J, Martinez-Alfaro E, Navarro E, Macia MA; Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2004 Dec 15;39(12):1776-82. Epub 2004 Nov 19.
106. Akova M, Uzun O, Akalin HE, et al. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Sep;37(9):1831-4.
107. Solera J, Beato JL, Martínez-Alfaro E, et al. Azithromycin and gentamicin therapy for the treatment of humans with brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2001 Feb 1;32(3):506-9.

108. H. Akdeniz, H. Irmak, Ö. Anlar and A.P.Demiröz. Central Nervous System Brucellosis: Presentation, Diagnosis and Treatment. *Journal of Infection*. 1998;36:297-301
109. Sırmatel F. Brusellozis. X.Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 2001:33-35
110. Taşova Y, Saltoglu N, Yılmaz G, Brusellozlu 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turkish journal of Infection* 1998;12(3):307-312
111. Dabanlıoğlu B, Doğan H.O, Kılıç H. Erzincan ilinde bruselloz seroprevelansı ve Rose-Bengal, Wright aglütinasyon test sonuçlarının karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*2007; 16(3): 152-158
112. Akdeniz H, Irmak H, Demiröz AP. Evaluation of brucellosis cases in Van region of Eastern Anatolia: A- 3 year experience. *Nogoya Medical Journal* 1998; 42(2): 101- 110.
113. Kadanali A, Ozden K, Altoparlak U, Erturk A, Parlak M. Bacteremic and nonbacteremic brucellosis: clinical and laboratory observations. *Infection*. 2009 Feb;37(1):67-9. Epub 2009 Jan 12.
114. Aygen B, Sümerken B, Kardeş Y et al. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *KLİMİK Dergisi* 1995;9:263-265
115. Kadanali A, Varoglu E, Kerek M, Tasyaran MA. Tc-99m polyclonal human immunoglobulin scintigraphy in brucellosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jun;11(6):480-5.
116. Bodur H, Erbay A, Colpan A, Akinci E. Brucellar spondylitis. *Rheumatol Int*. 2004 Jul;24(4):221-6. Epub 2003 Jul 16
117. Bozgeyik Z, Ozdemir H, Demirdag K, Ozden M, Sonmezgoz F, Ozgocmen S. *Eur J Radiol*. 2008 Jul;67(1):153-8. Epub 2007 Aug 15. Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis.

118. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis.* 1993 Jun;16(6):761-5. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla JM, Rufi G, Viladrich PF, Corredoira JM, Gudiol F.
119. Akinci E, Bodur H, Cevik MA, Erbay A, Eren SS, Ziraman I, Balaban N, Atan A, Ergül G. A complication of brucellosis: epididymo-orchitis. *Int J Infect Dis.* 2006 Mar;10(2):171-7. Epub 2005 Dec 19
120. Khan MS, Humayoon MS, Al Manee MS. *Br J Urol.* 1989 Jan;63(1):87-9. Epididymo-orchitis and Brucellosis.
121. 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(3):132-6
122. Crosby E, Llosa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis.* 1984 Sep;150(3):419-24.
123. Marei H, Aysha, Mohammed A Shayib. Pancytopenia and other haematological findings in brucellosis. *Scand J Haematol* 1986;36:335-338
124. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*2003;17(1):1-4
125. 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 Oct;31(4):904-9. Epub 2000 Oct 17. Review.
126. Lynch EC, McKechnie JC, Alfrey CP Jr. Brucellosis with pancytopenia. *Ann Intern Med.* 1968 Aug;69(2):319-22.
127. Navarro JM, Mendoza J, Leiva J, Rodríguez-Contreras R, de la Rosa M. C-reactive protein as a prognostic indicator in acute brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1990 May-Jun;13(3):269-70.

128. Demirdag K, Ozden M, Kalkan A, Godekmerdan A, Sirri Kilic S. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Nov 28;39(2):149-53.
129. Cakan G, Bezirci FB, Kacka A, Cesur S, Aksaray S, Tezeren D, Saka D, Ahmed K. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis. *Jpn J Infect Dis*. 2008 Sep;61(5):366-70.
130. Ariza J, Guidol F, Valverde J, Pallares R, Fernandez- Viladrich P, Rufi G, Espadolert, Fernandez- Nogues F. Brucellar spondylitis: A detailed analysis based on current findings. *Reviews of Infectious Diseases* 1985; 7(5): 656- 64.
131. Özkurt Z, Kaya A, Taşyaran MA, Yılmaz Ş. Bruselloz tanısında standart tüp aglütinasyon testi, kan ve kemik iliği kültürlerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2000; 14(4): 463- 68.