

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

AKUT BRUSELLOZİSLİ HASTALARDA
STANDART VE YÜKSEK FREKANS ODYOMETRİ
İLE İŞİTME KAYBININ ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

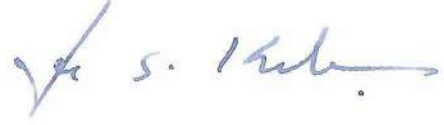
Dr. TÜRKKAN ÖZTÜRK KAYGUSUZ

ELAZIĞ-2003

DEKANLIK ONAYI

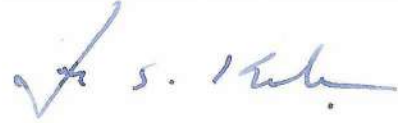
Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

DEKAN



Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

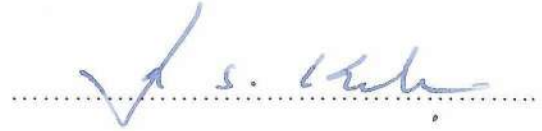
Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ



İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ



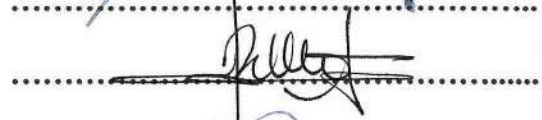
Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

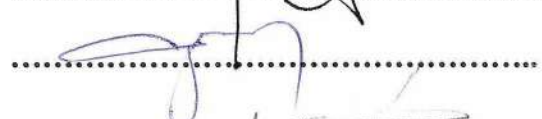
Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ



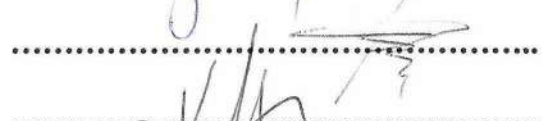
Doç. Dr. Ahmet KALKAN



Yrd. Doç. Dr. Ayhan DOĞUKAN



Yrd. Doç. Dr. Saadet AKARSU



Yrd. Doç. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ



TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimi aldığım dönemde klinik bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde yardımlarını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç olmak üzere, Prof. Dr. Süleyman Felek, Prof. Dr. Ayhan Akbulut, Doç. Dr. Ahmet Kalkan, Yrd. Doç. Dr. Kutbettin Demirdağ ve Yrd. Doç. Dr. İlhami Çelik'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında her türlü katkı ve desteklerini esirgemeyen KBB Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesinde görevli Odyolog Ahmet Öztürk ve Nuray Gül ile birlikte KBB Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Kendileri ile çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlığını hep yanımda hissettiğim, en büyük desteğim sevgili eşim ve canım kızıma sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. ÖZET	1-2
II. ABSTRACT	3-4
III. GİRİŞ	5-6
A. BRUSELLOZİS	6
A.1. Tanım	6
A.2. Tarihçe	6-7
A.3. Etken	7-9
A.4. Epidemiyoloji	10-11
A.4.a. Türkiye’de Brusellozis Epidemiyolojisi	12
A.5. Patogenez	12-15
A.6. Klinik Bulgular	15
A.6.a. Brusellozisin Klinik Sınıflandırması	16
A.7. Bruselloziste Organ Tutulumları	17
A.7.a. Kas İskelet Sistemi	17
A.7.b. Sinir Sistemi	17-18
A.7.c. Genitoüriner Sistem	18
A.7.d. Kardiyovasküler Sistem	18
A.7.e. Gastrointestinal Sistem	18-19
A.7.f. Solunum Sistemi	19
A.7.g. Hematolojik Sistem	19
A.7.h. Deri Tutulumu	19
A.7.i. Oküler Tutulum	19
A.7.j. İşitme Sistemi	20

A.7.k. Diğer Organ Tutulumları	20
A.8. Tanı	20-23
A.9. Tedavi	23-24
A.10. Prognoz	24
A.11. Korunma	25
B. İŞİTME SİSTEMİ	25
B.1. Anatomi	25-28
B.2. Santral İşitme Yolları	28-30
B.3. İşitmenin Fizyolojisi	30-31
B.3.a. Orta Kulak Fizyolojisi	31
B.3.b. İç Kulak Fizyolojisi	31-32
B.4. İşitmenin Fonksiyonel Muayenesi	32-33
B.4.a. Odyometri	33-34
B.4.b. Yüksek frekans Odyometri	34-35
B.5. İşitme Kayıplarının Sınıflandırılması	36
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	37-39
V. BULGULAR	40-46
VI. TARTIŞMA	47-53
VII. KAYNAKLAR	54-64
VIII. EKLER	65-68
IX. ÖZGEÇMİŞ	69

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Brusella cinsinin farklı tür ve biyotiplerinin karakteristik özellikleri	9
Tablo 2. Brusella türlerinin doğal rezervuarları	11
Tablo 3. Brusellozisin farklı klinik formlarının özellikleri	16
Tablo 4. İşitme kayıplarının sınıflandırılması	36
Tablo 5. Hastaların kliniğe başvuru anındaki yakınmaları	41
Tablo 6. Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı	42
Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri	44
Tablo 8. 30 yaş altı hastaların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri	45
Tablo 9. 30 yaş üstü hastaların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri	46

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Kulak kesiti	26
Şekil 2. Koklea kesiti	28
Şekil 3. Afferent santral işitme yolları	30
Şekil 4. Hastaların 500-2000 Hz (konuşma frekansları), 4000-8000 Hz (standart saf ses odyometrideki yüksek frekanslar) ve 10000-14000 Hz (rutinde test edilmeyen daha yüksek frekanslar) saf ses odyometri ortalama eşik değerleri	44
Şekil 5. 30 yaş altı hastaların 500-2000 Hz (konuşma frekansları), 4000-8000 Hz (standart saf ses odyometrideki yüksek frekanslar) ve 10000-14000 Hz (rutinde test edilmeyen daha yüksek frekanslar) saf ses odyometri ortalama eşik değerleri	45
Şekil 6. 30 yaş üstü hastaların 500-2000 Hz (konuşma frekansları), 4000-8000 Hz (standart saf ses odyometrideki yüksek frekanslar) ve 10000-14000 Hz (rutinde test edilmeyen daha yüksek frekanslar) saf ses odyometri ortalama eşik değerleri	46

KISALTMALAR LİSTESİ

2-ME	: 2-merkaptetanol
ADH	: Antidiüretik hormon
B	: Brucella
BERA	: Beyin sapı uyarılmış cevap odyometrisi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CO ₂	: Karbondioksit
CRP	: C-reaktif protein
dB	: Desibel
ECochG	: Elektrokokleografi
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ERA	: Elektriksel cevap odyometrisi
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
Hz	: Hertz
IgG	: İmmunglobülin G
IgM	: İmmunglobülin M
IL	: İnterlökin
kHz	: Kilo hertz
LPS	: Lipopolisakkarit
PCR	: Polimerase chain reaction
RF	: Romatoid faktör
SAT	: Standart tüp aglütinasyon testi
S-LPS	: Smooth lipopolisakkarit
SMZ	: Sülfametaksazol
Th	: T helper
TMP	: Trimetoprim
TNF	: Tümör nekrozis faktör

I. ÖZET

Brucella cinsi bakteriler tarafından oluşturulan brusellozis, önemli morbidite ile seyreden kronikleşmeye eğilimli enfeksiyöz bir hastalıktır. Bölgemizde yaygın olarak görülen brusellozis, birçok organ ve sistemi etkilediğinden farklı klinik görünümle karşımıza çıkmaktadır.

Literatürde kronik brusellozise bağlı işitme sisteminin etkilendiğine dair az sayıda çalışma olmasına rağmen akut brusellozis ve işitme sistemi ile ilgili çalışma yoktur. Bu nedenle bu çalışma akut brusellozisin işitme sistemi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmada Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne 1999-2002 yılları arasında başvuran ve ilk kez akut brusellozis tanısı alan 92 ardışık hasta değerlendirildi. Hastaların yapılan otoskopik ve odyolojik muayeneleri sonucu, 50 hasta işitme fonksiyonunu etkileyebilecek brusellozis dışı patolojilerinin olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve çalışma 42 hasta ile yürütüldü. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde klinik, serolojik ve odyolojik açıdan değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların 11 ayrı frekanstaki (250-16000 Hz) ortalama hava yolu işitme eşikleri hesaplandı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Standart (250-8000 Hz) odyometride sadece 6000 ve 8000 Hz'lerde 20 dB'nin üzerinde ortalama işitme eşikleri bulundu. Diğer tüm frekanslar 20 dB'nin altındaydı. Tedavi sonrasında 6000 ve 8000 Hz'lerde ortalama işitme eşiklerinin 20 dB'nin altına düştüğü görüldü ($p<0.0001$). Tüm test frekanslarında saf ses işitme eşiklerinin tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre değiştiği (düzelme), bu değişimin 12, 14 ve 16 bin Hz'ler dışındaki frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Hastalar yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde 30 yaş altı subgrupta 20 dB'yi aşan eşik saptanmadı. Ancak tedavi öncesiyle, tedavi sonrası işitme eşikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 250-10000 Hz'ler arasında anlamlı farklılığın olduğu, diğer frekanslarda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. 30 yaş üstü subgrupta ise tedavi öncesi 6000 ve 8000 Hz'lerde ortalama işitme eşiklerinin 20 dB sınırını aştığı görüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası işitme eşikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 10000-16000 Hz'lerde anlamlı bir farklılığın olmadığı, diğer frekanslarda ise farkın anlamlı olduğu saptandı.

Çalışmamızda her ne kadar akut seyirli brusellozise bağlı işitme kaybı saptanmamış olsa da tedavi sonrasında işitme eşiklerinin tedavi öncesine göre daha iyi değerlere dönüşmüş olması, akut brusellozisten işitme sisteminin etkilendiğini ve bu etkilenimin özellikle yüksek frekanslarda daha belirgin olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla brusellozisin tüm formlarında, işitme sisteminin kısmen de olsa etkilenebileceği göz önünde tutulmalı ve hastalar işitme kaybı açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Brusellozis, işitme kaybı, yüksek frekans odyometri

II. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE HEARING LOSS AT ACUTE BRUCELLOSIS PATIENTS WITH STANDARD AND HIGH FREQUENCIES AUDIOMETRY

Brucellosis is an infectious disease that may be mortal and tendency to be chronic, occurs as a result of brucella bacterias. Brucellosis is seen commonly in our region, it has different clinical aspects since brucellosis effect multiple organs and systems.

There is no study about the relationship between acute brucellosis and auditory system, however a few literature is found with chronic brucellosis. This study is performed on effect of acute brucellosis on the auditory system.

This study is performed in Firat University Firat Medicine Center Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department between 1999-2002. Ninety two cases included into the study who were diagnosed as acute brucellosis. 50 patients excluded from the study after the otoscopic and audiologic examination done subsequently found that their auditory system is effected by a pathology other than brucellosis. The remaining 42 patients are evaluated clinically, serologically and audiologically before and after the treatment.

Eleven different frequencies (250-8000 Hz), of the auditory airway hearing threshold averages are calculated and statistical analysis done to all of the patients in the study. The average hearing threshold is obtained over 20 dB with standard audiometry (250-8000 Hz) only through 6000-8000 Hz. All of the other frequencies were under 20 dB. After the treatment average auditory threshold decrease under 20 dB with 6000-8000 Hz ($p<0.0001$). It has seen that after treatment in all test frequencies the pure tone hearing thresholds are improved and it is statistically significant at all the frequencies except 12000, 14000, 16000 Hz ($p<0.05$).

There were no patients that has thresholds more than 20 dB under 30 years age subgroup. However, there were statistically significant differences between the pre-treatment and post-treatment hearing thresholds at 250-10000 Hz, the other frequencies had no statistically significant differences. The subgroup over 30 years age the average hearing threshold were more than 20 dB limit at 6000-8000 Hz. Comparison of the hearing thresholds between pre-treatment and post-treatment at 10000-16000 Hz, there were no statistically significant differences, however the other frequencies showed significant differences.

In our study we couldn't observe hearing loss due to acute brucellosis, however hearing thresholds turn to normal levels after treatment when compared with values of pre-treatment. So, acute brucellosis effect the auditory system and it's marked at high frequencies. As a conclusion at all the forms of brucellosis patients should be evaluated for hearing loss, and keep be out that auditory system may effected by this disease at least partly.

Key words: Brucellosis, hearing loss, high frequency audiometry

III. GİRİŞ

Brusellozis, Brucella cinsi bakteriler tarafından oluşturulan, infekte hayvan veya hayvan ürünleri ile insanlara bulaşan, ateş, eklem ağrıları, aşırı terleme, halsizlik ve kilo kaybı ile seyreden, insan ve hayvanlarda önemli oranda morbiditeye sebep olan, kronikleşmeye eğilimli bir bakteriyel infeksiyon hastalığıdır (1, 2).

Hastalık ilk kez Malta adasında saptandığı için “Malta humması” veya “Akdeniz humması” olarak anıldığı gibi, kliniğindeki tipik ateş seyrine göre “Dalgalı humma”; halk arasında ise koyun ve sığırlardan insanlara bulaşması nedeniyle “Koyun hastalığı” veya “Mal hastalığı” gibi isimler de almıştır (1, 3, 4).

Brusellozisin prevalansı ülkelere göre değişmektedir. Dünyada her yıl 100.000 de 1-70 vaka bildirilmektedir. Buna karşın Amerika’da her yıl 120’den daha az vaka rapor edilmektedir (5). Ülkemizde özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu’da, Diyarbakır ve Urfa yöresinde yaygın olup değişik bölgelerde %4-16.1 arasında seropozitiflik bildirilmektedir (3). Elazığ ili ve yöresinde ise brusellozis prevalansı risk gruplarındaki 370 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada kasaplarda %21, veterinerlerde %20, çiftçilerde %25 ve laboratuvar çalışanlarında %17 olarak saptanmıştır (6).

Brusellozis bir çok organ ve sistemi tutabildiğinden, karşımıza farklı klinik tablo ve spesifik olmayan semptomlarla çıkabilmektedir (7-10). Kronik brusellozisli genç hastaların takipleri sırasında en sık şikayetlerden birinin işitme kaybı olduğu gözlemlenmiş ve bu hastalarda işitme kaybı yapacak başka neden bulunamadığı için brucella infeksiyonu ile işitme kaybı arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür. Polonya’da brusellozisin kanunen iş hastalığı olarak kabul edilmesinden dolayı brusellozis ve işitme bozukluğu arasındaki ilişki önem kazanmıştır. Çünkü işitme bozukluğu gelişen hastalar malülen emekli olabilme hakkına kavuşmakta, bu da ciddi

boyutta ekonomik kayba yol açmaktadır. Bu nedenle Polonya’da bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır (11-15).

Bölgemizde brucellozisin sık görülmesi ve literatürde brucellozisin işitme kaybına yol açtığına dair bilgilerin çok az ve yetersiz olması bizi bu konuyu daha detaylı araştırmaya yöneltmiştir. Bu nedenle bu çalışma, akut brucellozisli hastalarda işitme kaybının gelişip gelişmediğinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

A. BRUCELLOZİS

A.1. TANIM

Brucellozis, insanlarda Malta humması olarak da bilinen, evcil ve yabani hayvanlardan özellikle koyun, keçi, sığır, manda, deve, domuz, geyik ve köpeklerden insanlara et, süt, idrar gibi vücut sıvıları, infekte hayvanın infekte sütünden hazırlanan bazı süt ürünleri ya da gebelik materyelleri ile geçen bakteriyel bir enfeksiyondur (1, 2)

Ondülan ateşi, Bang hastalığı, Remittan Akdeniz ateşi, Gibraltar’ın rock ateşi, İstanbul ateşi ve Crete ateşi olarak da bilinmektedir (3, 4). Ekonomik olarak ülkeleri etkileyen bu hastalık 1971’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından insan sağlığını tehdit eden bir hastalık olarak kabul edilmiştir (1, 3, 16, 17).

A.2. TARİHÇE

Brucellozis, Hipocrates döneminden beri uzun süren ateşli bir hastalık olarak bilinmektedir (3, 16). İlk defa 1861 yılında Marston tarafından Malta’da tanımlanmıştır (1). 1885 yılında Sir David Bruce, Malta hastalığından ölen İngiliz topçu askerlerinin dalağından patojen bakteriyi üretmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak tanımlamıştır (1, 16-21). 1895 yılında Bang, abortus yapan bir ineğin

fetusundan *Brucella abortus*'u; 1914'te Traum, düşük yapmış domuzlardan *B. suis*'i; 1966'da Carmichael, düşük yapan köpeklerden *B. canis*'i tanımlamıştır. Daha sonraları, koyunlardan *B. ovis*, çöl farelerinden *B. neotomae*, deniz memelilerinden *B. maris* identifiye edilmiştir (1, 8, 22).

Ülkemizde ise brusellozis ilk kez Abdülkadir Noyan tarafından birinci dünya savaşı sırasında askeri personelde tanımlanmıştır (3, 4).

A.3. ETKEN

Hastalık, *Brucella* cinsi bakteriler tarafından oluşturulur. *Brucella* bakterileri hayvanların üriner ve genital yollarında normal florada bulunabilir. *Brucella* cinsinin üyeleri, fakültatif hücre içi parazitleridir ve çeşitli hayvanlarda epizotik abortus nedeni olarak bilinmektedir. İnsanlarda ise kemik, doku ve organ sistemlerinde lokalize infeksiyon veya sistemik ateşli hastalık etkenidir. İnsanlarda infeksiyon oluşturan *B. melitensis* keçi, koyun ve deve'den; *B. abortus*, sığırlardan; *B. suis*, domuzlardan ve *B. canis* ise köpeklerden bulaşır. Buna karşın *B. neotomae* ve *B. ovis* insanlarda infeksiyon oluşturmaz (1-3).

Brucella bakterileri 0.6-1.5 µm boyunda, yavaş üreyen, küçük aerobik, gram negatif kokobasil görünümünde olup, kapsülsüz, hareketsiz, sporsuz ve fakültatif hücre içi parazitlerdir. İlk izolasyonlarında güçlük gösterirler. *B. abortus* ve *B. ovis* diğerlerinden farklı olarak ilk üretimlerinde, mikraerofilik özelliklerinden dolayı %5-10 karbondioksitli (CO₂) ortamlarda daha iyi ürerler (1-3, 19, 20).

Brucella bakterileri daima katalaz pozitifler, fakat oksidaz ve üreaz aktivitesi ile hidrojen sülfür (H₂S) üretmeleri değişkendir. *B. suis* üç gün ve daha çok miktarda, *B. abortus* iki gün, *B. melitensis* ise az miktarda ve bir gün H₂S yaparlar. *B. suis* 15-20 dakikada, *B. abortus* iki saatten sonra üreaz etkinliği göstererek besi yerinin rengini

kırmızıya dönüştürür. *B. melitensis* ise besiyerinin rengini saatler sonra kırmızıya dönüştürür veya olumsuz sonuç verir (1, 3, 20). Karbonhidratları fermente etmezler. Karaciğer infüzyon agar, serumlu, gliserinli, glikozlu, yumurtalı besi yerleri, %5-10 kanlı agar ve triptik soy agarda optimum 37 °C'de iyi ürerler. Koloniler besi yerinde 48 saat sonra belirmeye başlar ve 5-7 günde maksimum olgunluğa ulaşırlar (19-21).

Kolonileri 2-7 mm çapında, saydam, hemoliz oluşturmayan, smooth kolonileri, yuvarlak ve konveks yapıdadır. Hücre duvarındaki smooth lipopolisakkarit O zincirini kaybederlerse, rough veya mukoid forma dönüşürler (3, 17, 19, 20, 23).

Brucella bakterilerinin genelde oksidatif utilizasyon ve bakteriofajlarla ayrılmış altı türü vardır. *B. melitensis*'in üç, *B. abortus*'un yedi, *B. suis*'in beş, diğerlerinin ise birer tane biotipi vardır (22). *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis* türleri A ve M adında iki yüzey antijeni içerirler. Bu antijenler ortaktır ve lipopolisakkarit protein kompleksinde bulunurlar. Bunlar majör aglutinojenler olup özellikle smooth (S) koloni tipindekilerde bulunurlar (Tablo 1) (1, 22).

Brucella bakterileri 60 °C'de 10 dakikada, %0.1 fenolde ise 15 dakikada tahrip olurlar. Ahır tozlarında altı hafta, toprakta 10 hafta, suda 10 hafta, düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, dondurmada 30 gün, kontamine çiğ sütlerde 1-8 °C'de 180 gün, kontamine çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içerende ise bir ay yaşayabilir ve dondurmakla ölmezler. Buna karşın normal mide asidi bakteriyi öldürmeye yeterlidir. Bu bakteriler ısı, iyonize radyasyon ve dezenfektanlara oldukça hassastır ve pastörizasyonla kolayca ölürler (2, 3, 16, 20, 24).

Tablo 1. *Brucella* cinsinin farklı tür ve biyotiplerinin karakteristik özellikleri (17).

Tür	Biyotip	CO ₂ gereksinimi	H ₂ S yapımı	Üreaz aktivitesi	Boyada üreme ^a		ÖZELLİKLER			Tbilisi fai ile lizis	
					Bazik fuksin 20µg	Tionin 20µg 40µg	Antiserum ile aglutinasyon ^b	A	M		R
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	Değişken	+	+	-	+	-	-	-
	2	-	-	Değişken	+	+	+	-	-	-	-
	3	-	-	Değişken	+	+	+	+	-	-	-
<i>B. abortus^c</i>	1	(+)	+	1-2 saat	+	-	+	-	-	+	+
	2	(+)	+	1-2 saat	-	-	+	-	-	+	+
	3	(+)	+	1-2 saat	+	+	+	-	-	+	+
	4	(+)	+	1-2 saat	(+)	-	-	+	+	+	+
	5	-	-	1-2 saat	+	+	-	+	+	+	+
<i>B. suis</i>	6	-	(+)	1-2 saat	+	+	+	-	-	+	+
	9	-	+	1-2 saat	+	+	-	+	-	+	+
	1	-	++	0-30 dak.	(-)	+	+	+	-	-	+
	2	-	-	0-30 dak.	-	+	+	+	-	-	+
	3	-	-	0-30 dak.	+	+	+	+	-	-	+
<i>B. canis</i> <i>B. neotomae</i> <i>B. ovis</i>	4	-	-	0-30 dak.	(-)	+	+	+	-	-	+
	5	-	-	0-30 dak.	-	+	+	+	-	-	+
		-	-	0-30 dak.	-	+	-	-	-	-	-
		-	+	0-30 dak.	-	+	+	+	-	+	+
		+	-	-	(-)	+	-	-	-	-	-

^a 20 ve 40 µg/ml yoğunlukta boyaya içeren trypticase soy veya tryptose agarda tür farklılığı gösterilmektedir. Diğer yoğunluklar diğer besi yerlerinde tercih edilebilir. Sonuçların yorumu, her biyotipin referans soyu ile kontrol edilmiştir. CO₂ gereksinimi olan soylar için, CO₂ de davranışları test edilmiştir. +, pozitif; -, negatif; (+), pek çok soyların pozitifliği; (-), pek çok soyların negatifliği.

^b A, Monospesifik *B. abortus* antiserum; M, Monospesifik *B. melitensis* antiserum; R, anti-rough *Brucella* serum.

^c *B. abortus* biovar 7 ve 8, *Brucella* sınıflandırmasından International Committee of Systematic Bacteriology Subcommittee'nin önerisi ile silinmiştir.

A.4. EPİDEMİYOLOJİ

Brusellozis zoonotik bir infeksiyon olup ve hayvanlardan insanlara direkt veya indirekt yollarla geçmektedir. Bruselloziste insanlar rastlantısal konak olmasına rağmen hastalık tüm dünyada yaygındır. Özellikle Akdeniz bölgesinde, Arabistan Yarımadası'nda, Hindistan'da, Meksika'nın bazı bölgeleri ile Orta ve Güney Amerika'da daha yaygındır. Bununla beraber Japonya, Uruguay, Kuzey ve Doğu Avrupa ülkelerinde eradike edilmiştir (1, 16, 17). Gelişmiş ülkelerde brusellozis çiftçilerde, veterinerlerde ve kasaplarda, deri ve konjunktiva yoluyla bulaşarak meslek hastalığı olarak görülmektedir. Bununla beraber laboratuvarlarda, mezbahalarda veya et kontrolörü olarak çalışanlarda da görülebilir (16).

Brusellozise erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır. Endemik bölgelerde kadın/erkek oranı 2/5 ile 3/5 arasındadır. Hastalık özellikle 30-40 yaşları arasındakilerde daha yaygın olarak görülür. Çocukların etkilenimi ise daha azdır. Bu etkilenim endemik bölgelerde artmakla birlikte %3-5 arasındadır (3).

İnfeksiyon kaynağı *B. abortus*'ta sığırlar, *B. melitensis*'te koyun ve keçi, *B. suis*'de domuz ve *B. canis*'te köpeklerdir (Tablo 2) (16, 25). Hastalık, hayvanlarda birçok klinik bulgu vermekle birlikte gebe hayvanlarda yavrunun yeterince beslenmesini engelleyerek düşüğe ve steriliteye neden olmaktadır (1, 3).

Hastalığın insanlara geçişi pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle, çiğ et ve kemik iliği tüketilmesiyle, cilt kesisi olanlarda direk temas ile, konjunktivaya sıçrama, inhalasyon, plasenta, emzirme ve seksüel yolla olabilir. Buna karşın kaşar peyniri, tulum peyniri ve yoğurt ile bulaşmanın olmadığı bildirilmiştir (2, 3, 26-28). İnhalasyon yoluyla gelişen infeksiyonlarda hastalık oluşturmaları için 10-100 arasında bakterinin inhale edilmesinin yeterli olduğu tahmin edilmektedir. *Brucella* bakterileri, laboratuvar personeli için oldukça infeksiyöz bir ajandır ve muhtemelen

aerosollar aracılığı ile %1-2 oranında geçiş olmaktadır. Bruselloziste insandan insana geçiş oldukça enderdir. Cinsel yolla insandan insana geçişte spermatozoalar bulaştırıcı olarak kabul edilmiş, sperm örneklerinde Brucella bakterisi üretilmiştir (1, 16, 17).

Tablo 2. Brucella türlerinin doğal rezervuarları

Organizma	Hayvan Rezervuarı	Coğrafik Yayılımı
<i>B. melitensis</i>	Keçi, koyun, deve	Akdeniz, Asya, Latin Amerika
<i>B. abortus</i>	Sığır, bufalo, deve, yak	Tüm dünyada; Japonya, İsrail ve birkaç Avrupa ülkesi
<i>B. suis</i>	Domuz, ren geyikleri	Güney Amerika, Güneydoğu Asya, Batı Amerika
<i>B. canis</i>	Köpek	Kozmopolit

Daha virülan olan *B. melitensis*, komplikasyonlarla seyreden akut ve şiddetli bir tablo oluşturur. *B. suis* ve *B. melitensis* enfeksiyonlarında süpüratif destrüktif lezyonlar daha sıktır. *B. abortus* enfeksiyonları ise orta derecede sporadiktir ve komplikasyonlarla seyretmesi nadirdir. Buna karşın *B. canis* enfeksiyonu, sinsi başlar, sık relapslarla seyreder, nadir kronikleşir ve insanlarda çok nadiren hastalık oluşturur (3) .

A.4.a. Türkiye' de Brusellozis Epidemiyolojisi

Brusellozis ülkemizde daha çok Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde yaygındır. Yurdumuzdaki brusellozisin seroprevalansını, Altay ve ark. %10.3, Bumin %16.1, Akgün ve ark. %5.2, Karaömerlioğlu ve ark. %4 olarak bildirmişlerdir (26, 29-32). Elazığ ve yöresinde ise Kalkan ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmaya göre mesleki risk gruplarında seropozitiflik %21.0 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde sindirim yolu ile oluşan brusellozis oranı gelişmiş ülkelere oranla çok daha yüksektir (3, 33). Bazı gelişmiş ülkelerde brusellozis hayvanlarda tamamen eradike edilmiş olmasına rağmen ülkemizde hayvanlarda oldukça yaygın bir hastalıktır. Kırsal kesimde daha çok *B. melitensis* enfeksiyonu görülürken büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* enfeksiyonuna rastlanmaktadır. Ülkemizde *B. suis* enfeksiyonuna ait yayın bulunmamaktadır. Brusella enfeksiyonu insanlara çeşitli yollardan bulaşmakla birlikte ülkemizde en çok bulaşma çiğ süttten yapılan peynir ve krema yağlarla olmaktadır (3).

A.5. PATOGENEZ

İnsanlarda ve doğal konaklardaki enfeksiyonun patogenezindeki mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Virulan *Brucella* türleri, hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri infekte edebilirler. Ancak fagositik olmayan hücreleri nasıl invaze ettiği günümüzde tam olarak açıklanamamıştır. *Brucella* bakterilerinin hücre komponentleri ile hücreye tutundukları ve bu hücrelerde daha çok granüllü endoplazmik retikulumda lokalize olmaya eğilimli oldukları düşünülmektedir. *Brucella* bakterileri, hem bakterisidal cevabı baskılamak, hem de nötrofiller ve

mononükleer fagositik hücrelerden kaçış için bir kaç mekanizma geliştirmişlerdir (2, 3, 22).

Brucella türlerinde primer virulans faktörü, hücre duvarındaki lipopolisakkaritlerdir. *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis* smooth tipi, *B. canis* ise rough tipi lipopolisakkaritlere sahiptir. Smooth lipopolisakkaritlere (S-LPS) sahip *Brucella* bakterileri, rough lipopolisakkaritlere sahip bakterilere göre lökositlerin içerisinde canlılıklarını daha kolay sürdürürler. S-LPS düşük pirojenik aktiviteye sahiptir; interferon ve tümör nekrozis faktör (TNF) zayıf, interlekin on ikiyi (IL-12) ise daha etkin bir şekilde indükler (22, 34, 35). S-LPS'e karşı monoklonal ve poliklonal antikorlar oluşur ve bu antikorlar kısa süreli, tam olmayan bir koruyuculuk oluştururlar. Bununla birlikte, hüresel immün cevap daha baskındır (22).

Bakterinin önemli bir virulans faktörü de adenin ve guanin monofosfat üretimidir. Bu ürünler, fagolizozomların füzyonunu, myelo-peroksidaz halid sistemin aktivasyonunu, degranülasyonunu ve TNF'nin üretimini inhibe ederler (22).

B. abortus intra sellüler daha kolay yok edilirken, *B. melitensis* daha direçlidir ve nadiren etkilenir. Genellikle *B. melitensis* ve *B. suis*'in, *B. abortus* veya *B. canis*'ten daha virulan olduğuna inanılır. Virulan *Brucella* bakterilerinin eliminasyonu, makrofajların aktive edilmesine bağlıdır ve bunun için de protein antijenlerine karşı T helper tip 1 (Th 1) hücresel cevabın oluşması gerekir (3, 22).

Brucella bakterilerinin organizmaya girişi genellikle gastrointestinal ve deri yoluyla olurken daha az oranda da solunum ve konjuktiva yoluyla olabilmektedir. Etkenin deri yoluyla girişi genellikle infekte hayvanların veya leşlerinin çıplak elle tutulmasıyla olmaktadır. Ayrıca özellikle veterinerlerde canlı brusella aşısının uygulanımı sırasında iyatrojenik olarak da konjuktivadan inokulasyon

olabilmektedir. Diğer bir bulaşma şekli ise mezbahane çalışanlarında infekte hayvanların kesimi sırasında solunum yoluyla olmaktadır. *B. melitensis* , genellikle pastörize edilmemiş süt ürünlerinin alınmasıyla bulaşmaktadır (1, 3, 17).

İnkübasyon süresi bakterinin vücuda girişinden semptomların çıkışına kadar genellikle 2-3 hafta kadardır. Enfeksiyonun gelişmesinde konağın beslenmesi, immünitesi, inokule mikroorganizmanın sayısı, giriş yolu ve inokülomun büyüklüğü önemli faktörlerdir. Bununla beraber normal insan serumunun brucella etkenlerine karşı bakterisidal aktivitesi sınırlıdır (1).

Herhangi bir yolla vücuda giren bakteriler, nötrofiller ve doku makrofajları tarafından alınır ve lokal lenf nodlarına transfer edilir. Burada *B. melitensis* hariç büyük çoğunluğu yok edilir. Canlı kalan bakteriler ise bölgesel lenf bezlerine giderler. Buradan kana karışarak 1-3 hafta içinde bakteriyemi oluşturur ve tüm vücuda (karaciğer, dalak, kemik iliği vb.) dağılırlar. Nadir de olsa sinir sistemi gibi diğer organlarda da lokalize olabilirler. Bakteriler, yerleştikleri organlarda epitel hücreleri, nötrofiller, lenfositler ve bazı dev hücrelerden oluşan çok küçük granülomalar oluştururlar. Bu granülomalar, persistan bakteriyeminin kaynağını teşkil ederler (36, 37). Buralarda çoğalan bakteriler zaman zaman polimorfonükleer hücreleri dejenere ederek dolaşıma salınırlar. Bunun sonucunda fagositik hücrelerden salınan bakteriyel endotoksin sayesinde hastalığın semptom ve belirtileri ortaya çıkmaktadır (37, 38).

Brucella bakterilerine karşı hem hümmoral hem de hüccresel immün yanıt oluşmaktadır. Hümmoral yanıtta antikorlar enfeksiyonun erken döneminde belirlemektedir (16). Brusellozisteki antikor yanıtı başlangıçta immünglobülin M (IgM) artışı ile karakterize iken, 7-14 gün sonra immünglobülin G (IgG) yapısındaki antikorlarda da artış olmaktadır. Her iki tipte antikorun artışı olduktan sonra, total

titrede IgG artışı devam etmekte ve iyileşmeden birkaç ay sonra IgG antikorlarının titreleri azalmaya başlamaktadır (1, 28). IgM antikorları ise infeksiyon sonrası birkaç ay hatta yıl serumda düşük değerlerde kalabilmektedir (1, 16). Persistant IgG antikorları veya IgG titresindeki ikinci yükselme relaps veya infeksiyonun devamlılığını göstermektedir (1).

A.6. KLİNİK BULGULAR

Brusellozis, bir çok organ ve sistemi tuttuğu için farklı klinik görünüm ve spesifik olmayan semptomlarla karşımıza çıkabildiğinden tanısında güçlükler yaşanabilir. Genellikle inkübasyon süresi 1-4 haftadır ancak bu birkaç aya kadar uzayabilir. Semptomlar genellikle inkübasyon süresinden sonra aniden başlar. Hastaların çoğu hekime, titremelerle yükselen ateş, gece terlemesi, halsizlik, yorgunluk baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan şikayetlerle baş vururlar. Bazı hastalarda grip benzeri bulgular bulunmaktadır. Bu semptomlar genellikle 2-4 hafta kadar devam eder. Ateş her gün yarım derece artarak 40-41 °C'ye kadar yükselebilir. On günde bir tekrarlayan ateş ve semptomların tekrarlaması sonucu ondulan ateş oluşur. Bu şekilde nokturnal ateş dönemleri haftalar, aylar hatta yıllarca sürebilir. Bu arada çok az sayıda hastada spontan iyileşme görülebilir (2, 3, 39, 40).

Hastalar sıklıkla nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisiyle incelemeye alınırlar. Hastaların, fizik muayeneleri normal olabildiği gibi ani başlangıçlı kızamıklık, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, artrit, spinal duyarlılık, epididimoorşit, cilt döküntüsü, menenjit, kardiyak tutulum veya pnömoni de görülebilir (4, 25).

A.6.a. Brusellozisin Klinik Sınıflandırması

Sınıflandırma için çeşitli görüşler olup hepsi de farklı temellere dayanmaktadır. Bunların bir kısmı *Brucella* türlerine göre, bir kısmı endemik veya endemik olmayan bölgelere göre, bir kısmı da araştırmacının ön yargısına göre değişebilen çok geçerliliği olmayan sınıflandırmalardır. Birçok yazara göre de brusellozisin sınıflandırılması akut, subakut veya kronik brusellozis şeklinde yapılmaktadır (Tablo 3) (3, 16).

1) **Akut Form:** İlk sekiz haftayı içeren dönemdir. Hastalığın tipik formudur.

2) **Subakut (Ondulant) Form:** İlk 52 haftayı içeren dönemdir. Bunların büyük bir kısmı ilk altı ayda olmak üzere, %90'ı bir yıldan daha kısa sürede kendiliğinden iyileşir.

3) **Kronik Form:** Hastalığın bir yıldan daha uzun sürmesidir. Kronik form çocuklarda ender olarak görülürken, 40 yaş üstü erişkinlerde sıktır.

Tablo 3. Brusellozisin farklı klinik formlarının özellikleri (16)

	Akut Form (8 hafta)	Subakut Form (<52 hafta)	Kronik Form (>52 hafta)
Görülme yaşı	Çocuklar, genç erişkin	Genç erişkin	40 yaş üstü
Artralji	Sık	Sık	Oldukça sık
Yüksek ateş	%95	%50-70	Yok
Hepatomegali	%66	%50	Arasıra
Splenomegali	%50-70	<%40	Ender
Hematolojik tutulum	Arasıra	Sık	Ender
Psikiyatrik bozukluklar	Yok	Arasıra	Sık
Oküler hasar	Yok	%1-2	%5-10

A.7. BRUSELLOZİSTE ORGAN TUTULUMLARI

Brusellozis sistemik bir infeksiyon hastalığı olmakla beraber bazı özgül organ ve dokuları tutarak fokal ve lokalize hastalığa da dönüşebilmektedir (1, 16, 41).

A.7.a. Kas İskelet Sistemi

Ateşle beraber en önemli bulgu, kas ve eklem ağrılarıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hareket sistemi bulguları ön plana çıkmaktadır. Osteoartiküler komplikasyonların vakaların %10-85'inde görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar sıklıkla artrit, bursit, tenosinovit, spondilodiskit, paravertebral apse ve osteomyelittir (3, 42, 43). Eklem tutulumu, mikroorganizmanın invazyonuna bağlı, gerçek inflamasyon veya reaktif artrit şeklindedir. Sakroileit en sık rastlanan eklem tutulumu iken kalça, omuz, diz, el ve ayak bilekleri gibi büyük eklemler de sıklıkla tutulur (1, 42, 44). Spondilit özellikle lumbal bölgede görülür, disk inflamasyonu ile intervertebral yüzey daralabilir ve sinir köklerine bası yapabilir (1, 36, 42) .

A.7.b. Sinir Sistemi

Santral sinir sisteminin tutulumu çeşitli kaynaklarda %2-5 olarak bildirilmiştir ve bu tutulum genellikle akut veya kronik menenjit şeklinde olmaktadır (1, 45). Nörolojik bulgular arasında diffüz veya lokalize ensefalit, menenjit, miyelit ve miyelopati, radikülönörit, araknoidit, subaraknoidal kanama, kronik leptomenenjit, beyin apsesi, epidural apse, demiyelinizasyon, Guillain-Barre, santral (özellikle 2., 6., 7. ve 8. kranial sinirler) ve periferik sinir tutulumu tarif edilmiştir (1, 2, 9, 36, 46, 47). Nöral hasar oluşumunda, nöral dokuların Brucella bakterileri tarafından direk invazyonu veya toksinlerinin yol açtığı hipersensitivite reaksiyonu sorumlu tutulmaktadır (36). Nörobrusellozlu hastaların histolojik incelenmesinde önemli bir nedenin vaskülit olduğu ve vaskülite bağlı olarak damarlarda oklüzyon ve

infarktların görüldüğü bildirilmiştir (1, 36, 46, 48). Hastaların %10'unda nöropsikiyatrik komplikasyonlar vardır. Nörobrusellozis vakalarına daha sık çocuklarda rastlanmakta, böylece fetal seyir ve sekel bırakma riski çocuklarda daha fazla olmaktadır (10, 16, 49).

A.7.c. Genitoüriner Sistem

Brusellozisin komplikasyonu olarak hastalarda epididimoorşit, granülatöz renal hastalıklar, servisit, salpenjit, endometrit, korioamnionit, erken membran rüptürü, spontan abortus, menstürasyon düzensizlikleri, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal ölüm, prematüre doğum, üriner obstrüksiyon ve kronik sistitin görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle gebeliğin ilk ve ikinci trimestirlerinde fetal kayıpların daha çok görüldüğü saptanmıştır (2, 8, 50, 51).

A.7.d. Kardiyovasküler Sistem

Endokardit nadir görülen (%2'den az) bir komplikasyon olmasına rağmen brusellozise bağlı ölümlerin büyük kısmını infektif endokarditli olgular oluşturmakta ve infektif endokarditli hastaların %85'i kaybedilmektedir (1, 16, 17, 52). Brusellozise bağlı olarak sıklıkla aort kapağı tutulmaktadır. Buna karşın miyokardit, perikardit, miyokartta apse, mikotik anevrizma, dissemine intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli ise daha az sıklıkta görülen komplikasyonlardır (2, 8, 37). Çocuklarda ise kardiyak tutulum, akut romatizmal ateşi taklit eder. Bu hastalarda elektrokardiografide PR mesafesi uzar, ektopik atımlar görülür (10).

A.7.e. Gastrointestinal Sistem

Karın ağrısı, kabızlık, diare ve kusma gibi semptomlar hastaların %51-70'inde vardır. Buna karşın ileit, kolit, spontan peritonit ise çok nadirdir (53, 54). Bu hastalarda kazeifiye olmayan granülomlar, hepatorenal sendrom,

hepatosplenomegali, granülatöz hepatit, hepatik ve splenik apse, akut kolesistit, peritonit ve pankreatit de görülebilir (2, 8). Bununla birlikte apandisit tablosunu taklit edebilir (55).

A.7.f. Solunum Sistemi

Bakterilerin inhalasyonu veya hematogen yayılımı sonucu akciğer tutulumu olabilir. Ayrıca bronşit, pnömoni, plörazi, ampiyem, plevral efüzyon, hiler lenfadenopati, tek granülatöz koin lezyon, izole pulmoner nodül ve pulmoner apse gelişebileceği de bildirilmiştir (7, 8).

A.7.g. Hematolojik Sistem

Hematolojik değişiklikler spesifik bulgular değildir. *B. melitensis* enfeksiyonlarında daha sık olarak anemi bildirilmiştir (40, 56). Hastaların beyaz küre sayıları normal olabileceği gibi lökopeni, lenfositopeni, nötropeni, rölatif lenfositoz, pansitopeni ve trombositopeni olabileceği; eritrosit sedimentasyon hızı ve serum C reaktif proteininin (CRP) orta derecede artabileceği de bildirilmiştir (10, 39, 45, 56).

A.7.h. Deri Tutulumu

Hastalarda eritema nodozum, makülopapüller, ürtikeryal, morbiliform veya peteşiyal döküntüler, kronik ülserasyonlar, kutanöz ve subkutanöz apseler ile yüzeysel tromboflebit görülebilir (2, 8).

A.7.i. Oküler Tutulum

Brusellozise bağlı meningoensefalitlerde papil ödem, papillit, retrobulber nörit, optik atrofi, korneal ülserler, keratit, iridosiklit, retinit, uveit, glokom, retina dekolmanı, katarakt ve 3., 4., 6., kranial sinirlerin tutulumuna bağlı oftalmoplejiler görülebilir (2, 8).

A.7.j. İşitme Sistemi

Brusellozise bağlı menenjit ve meningoensefalitte 8. sinir tutulumunun çok karakteristik olduğu bildirilmektedir (57). Ayrıca Brucella endotoksinine karşı damarlarda meydana gelen refleks kasılmalar nedeniyle sinir dokusunun yeterince beslenememesinin işitme kaybına yol açtığı bildirilmiştir (11, 12, 15, 58). Buna karşın Brucella endotoksininin direkt olarak korti organını veya işitme siniri dokusunu etkileyebileceği ve bunda allerjik etkenlerin önemli rol oynayabileceği de rapor edilmiştir (11). Bu nedenle de bruselloziste sağlığın sık görülen bir komplikasyon olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda işitme kaybı ile birlikte baş dönmesi de sık rastlanılan semptomlar içerisinde (11, 12, 15, 58).

A.7.k. Diğer Organ Tutulumları

Bruselloziste yukarıda anlatılan sistemlerin haricinde bazen mediastinal abse, tiroidit gibi sık karşılaşılmayan organ tutulumları olmaktadır. Ayrıca uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgınımı gibi endokrinolojik bulgular da bazı olgularda saptanabilir (2).

A.8. TANI

Brusellozisin semptomları özgül olmadığı için tanısını koymak genellikle güçtür. Tanı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla konur. Tanı için klinisyen mutlaka detaylı öykü almalıdır. Hastanın işi, hayvanlarla olan ilişkisi, endemik bölgelerde yaşama veya seyahat öyküsü, pastörize edilmemiş süt gibi yüksek riskli gıdaları tüketip tüketmediği sorulmalıdır (59).

Her zaman mümkün olmamakla birlikte kesin tanı doku, kan, kemik iliği veya diğer organ kültürlerinden mikroorganizmanın üretilmesiyle konur. Ancak kültür sonuçlarının çıkması, kullanılan tekniğe bağlı olmak üzere 3-4 hafta gibi uzun bir

zaman alabilir. Bununla birlikte otomotize kan kültür teknikleriyle 2-8 gün içerisinde pozitif sonuçlar alınabilir (1, 5, 22, 47). Kültür için alınan materyal, iki saat içinde ekilmeli, eğer bu mümkün değilse alınan materyal 4-10 °C'de saklanmalıdır (3).

Kemik iliği kültürü, kan kültürüne göre daha duyarlıdır. Şüphelenilen hastalarda kan kültürü ve seroloji negatif olsa bile kemik iliği kültür pozitifliği olabilir. Etken kan kültüründe %15-70 oranında, kemik iliği kültüründe ise %92 oranında izole edilebilir (38, 60).

Aktif pulmoner tutulum olsa bile balgam kültürü pozitifliği nadir görülür. Ampiyem varlığında plevral sıvı, eksuda karakterindedir ve kültürü sıklıkla pozitifdir. Plevral sıvıda protein ve laktik dehidrogenaz artarken glukoz değişkendir. Buna karşın hem lenfosit hem de nötrofiller baskın olabilir. Sinoviyal sıvıda ise mononükleer hücreler hakimdir ve hastaların %50'sinde kültür pozitifdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelendiğinde, hastaların %88-98'inde orta derecede artmış lenfositlerin hakim olduğu pleositozis görülür. Bununla birlikte protein artarken glukoz normaldir ve kültürde izolasyon zordur (3).

Periferik kanda beyaz küre sayısı normal veya düşüktür. Anemi, lökopeni ve trombositopeni sık görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı, artmış olabileceği gibi normal de olabilir (1, 45).

Yavaş üreyen bir mikroorganizma olduğu için kültür ile hızlı tanıya varmak her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle tüm dünyada tanı için yaygın olarak serolojik test yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak serolojik testler ile *Brucella*'nın tür ayrımı yapılamaz, sadece oluşan antikor cevabı ölçülür. Bu amaçla en sık standart tüp aglütinasyon testi (SAT), 2- merkapttoethanol (2- ME) testi, Rose bengal testi ve coombs testi kullanılır. Bu yöntemlerle IgM ve IgG antikorları tespit edilir (27, 61).

SAT ile, S-LPS'e karşı oluşmuş IgG ve IgM antikorları tanımlanır. Bu test *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis* infeksiyonlarının tanısında sıklıkla kullanılırken *B. canis* (rough LPS içerdiğinden) infeksiyonlarının tanısında ise kullanılmaz. Bu testte 1/ 160 ve üzerindeki değerler veya iyileşme döneminde titredeki dört kat artış pozitif olarak kabul edilir. Bununla birlikte endemik bölgelerde veya yüksek riskli toplumlarda 1/160 titre oranı sıklıkla görülür ve bunlarda titre artışları daha anlamlıdır. İyileşen hastalarda titre azalır (3).

Tanı için ayrıca fluoresanli antikor deneyi, kompleman birleşme deneyi, jel presipitasyon testi, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi daha duyarlı yöntemler de kullanılmaktadır. ELISA brusellozisin hızlı tanısı ve izleminde oldukça spesifik ve sensitiftir. Görülen odur ki ELISA önümüzdeki yıllarda serum aglütinasyon testlerinin yerini alacaktır (3, 16, 62, 63). PCR ile umut verici sonuçlar alınmakla birlikte yalancı pozitiflik veya negatiflik sıklıkla görülmektedir. PCR'da özellikle hastalığın kronik formu için standardizasyona ve daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu tanı yöntemlerinin yanında Western blott yöntemi ile aktif hastalık, geçirilmiş veya subklinik infeksiyonlardan ayrılabilir (22). Hayvan deneyinde, 5-10 ml hasta kanı, kobayların peritonu içine enjekte edilir. Brucella varsa hayvanlar 2-4 hafta içinde ateş ve sepsisemi belirtileri gösterir. Gebe hayvanlar yavrularını düşürür. Öldürülen hayvanların büyümüş lenf ganglionları, kan ve dalaklarından yapılan preparatlarda brusellaları görmek ve kültür yöntemleri ile üretmek olanaklıdır (20).

Radyolojik görüntüleme yöntemlerine ise komplikasyonların varlığında başvurulabilir, ayrıca görüntüleme yöntemleri lezyonların belirlenmesi ve tedavi seyrinin izlenmesinde de yardımcı olabilir (2, 44, 64).

Kısaca etkenin identifikasyonu morfolojik, kültür ve serolojik temellere dayanılarak yapılmalı; etkenin faj tiplendirmesi, oksidatif metabolizma, DNA yapısı ve metabolik özelliklerine göre tanı doğrulanmalıdır.

A.9. TEDAVİ

Brucella bakterilerinin, hücre içi yerleşim özelliği tedavide önemli problemler ortaya çıkarmaktadır. Bakteriyemi, subakut ve kronik faz sırasında ender veya sınırlıdır. Dolayısı ile antibiyotiklerin in vitro aktiviteleri ve ek olarak hücre içi yoğunluk değerleri önemlidir (16). Antibiyotik öncesi dönemde brusellozis, mortalitesi %2 olan, kronik relapslı bir infeksiyon olarak bilinmekte idi. Ancak antimikrobiyal tedavinin kullanılması ile semptomlar hafiflemiş, hastalık süresi kısalmış ve komplikasyonların görülmesi azalmıştır. Bu amaçla çok değişik ilaçlar ve bunların kombinasyonları brusellozis ve komplikasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (1).

15 yılı aşkın geniş çalışmalara rağmen günümüzde hala brusellozisin optimum antibiyotik tedavisi tartışmalıdır. Buna rağmen tetrasiklinler hücre içi aktivitelerinin yüksek olması nedeniyle ilk seçilecek ilaçlardır. Bununla birlikte sıklıkla en az iki ilaç kombinasyonu ile uzun süreli tedavi önerilmektedir. Bu amaçla da sıklıkla tetrasiklin-aminoglikozid, tetrasiklin-rifampin-kotrimaksazol veya tetrasiklin-florokinolonların kullanılması tavsiye edilmektedir (16, 45, 65-67).

1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü, erişkinlerde akut brusellozis tedavisi için 600-900 mg/gün rifampisin ve 200 mg /gün doksisisiklin tedavisini en az 6 hafta olacak şekilde kullanmayı önermiştir (1, 3, 16). Bazı çalışmalarda ise streptomisin oral bir tetrasiklin ile uzun süreli kombinasyonunda daha az relaps olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte rifampisin ile kinolonların kombinasyonunun da yukarıdaki iki tedavi rejimi kadar etkili olduğu saptanmıştır (5).

Çocuklardaki komplikasyonsuz brucellozis tedavisi için rifampisin, alternatif olarak ise kotrimaksazol önerilmektedir. Sekiz yaş üstündeki çocuklarda doksisisiklin (5 mg/kg/gün) üç hafta ve gentamisin (5 mg/kg/gün) beş günlük kombine tedavisi önerilmektedir. Sekiz yaşın altındaki çocuklarda ise trimetoprim/sülfametaksazol (TMP/SMZ) üç hafta ile gentamisinin ilk beş günlük kombinasyonu tavsiye edilmektedir (3).

Meningoensefalit ve endokardit gibi komplikasyonlu enfeksiyonlarda, doksisisiklin ile kombine edilen rifampisin ve/veya TMP/SMZ önerilir. Bu kombinasyonda tedavi süresi 6-9 ay olarak planlanmalıdır. Bununla birlikte endokardit vakalarında antibiyotik tedavisinin yanı sıra cerrahi girişim de gerekebilir. Santral sinir sistemi tutulumunda ise BOS'a geçişleri iyi olduğu için üçüncü kuşak sefalosporinler tedaviye eklenmelidir (9, 68). Kortikosteroidler ise araknoiditli, spinal kord patolojilerinde veya kranial sinir tutulumlarında kullanılabilir (9).

Tüm bu tedavi protokollerinin yanında brucellozis tedavisi için önerilen özgül bir diyet yoktur. Ancak hastanın istirahati ile birlikte kalori ve protein değeri yüksek besinler alması önerilebilir (4).

A.10. PROGNOZ

Hastalık, semptomlar başladıktan sonraki ilk birkaç ay içinde uygun bir şekilde tedavi edilirse kolaylıkla kür sağlanır ve relaps ile kronikleşme riski çok azalır. Ancak buna rağmen hastaların %10-20'si kronikleşmektedir ve kronikleşme daha çok lokalize formlarda görülmektedir. Ölüm oranı %3'ün altında olup tedavi olanlarda daha azdır (2, 17, 19). Buna karşın konjestif kalp yetmezliği gelişen endokarditli hastalarda, prognoz daha kötüdür ve ölüm oranı %85 civarındadır (3).

A.11. KORUNMA

İnsan brucellozisinin önlenmesi, evcil hayvan brucellozisinin eradikasyonuna veya kontrolüne bağlıdır. Bu açıdan veteriner hekimlerin, doktorlarla işbirliği halinde olması gerekir. Özellikle kırsal kesimde yaşayan halk bilgilendirilmeli, çiğ süttten yapılan peynir ve yağ yapımı engellenmelidir. Sütün pastörize edilerek tüketilmesi, peynirlerin salamura yapılıp teneke üzerinde ve satış yerlerinde yapılış tarihlerinin belirtilmesi, infeksiyonun epidemik olduğu yörelerde kaşar ve tulum peyniri tüketilmesi önerilmektedir (3).

Hastalığın temas yoluyla geçişini engellemek için hijyenik kurallara dikkat edilmeli ve riskli meslek gruplarında (veteriner, hayvan bakıcıları, kasaplar vb.) çalışanların eldiven kullanmaları sağlanmalıdır. Yüzeylerin dekontaminasyonu 1/10 oranında sulandırılmış, en fazla yedi günlük çamaşır suyu ile yapılmalıdır (3).

Son zamanlarda canlı attenüe *Brucella* bakteri aşıları insan immünizasyonunda, bazı ülkelerde yüksek epidemik bölgelerdeki yüksek riskli kişilere uygulanmaktadır. Ancak insanlardaki hastalığının önlenmesinde aşılamanın rolü çok azdır (1, 22). *Brucella* bakterisi ile infekte olmamış süt danaları *B. abortus* 19 suşu, veya *B. abortus* tip 45/20 gibi aşılar ile aşılanırken, süt kuzuları *B. melitensis* Rev 1 suşu aşısı ile aşılanmalıdır (1, 3).

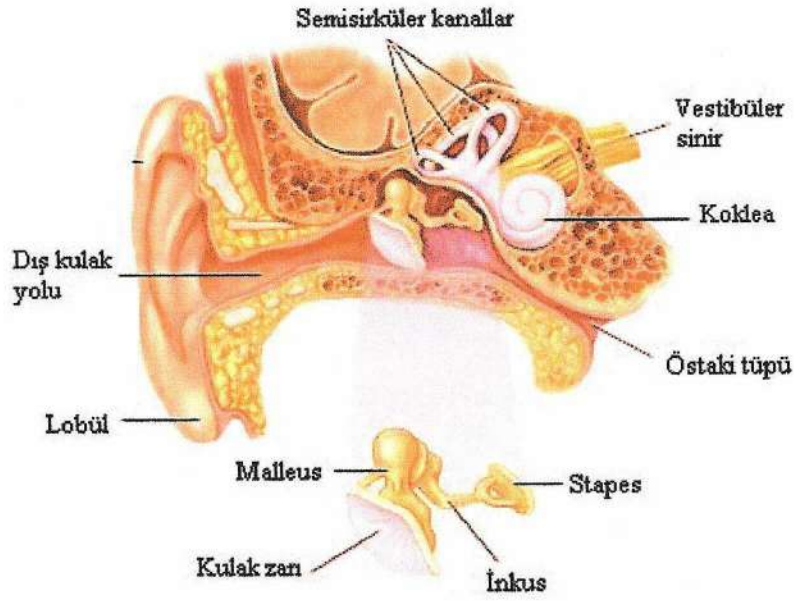
B.İŞİTME SİSTEMİ

B.1. ANATOMİ

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının aurikula tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denilen geniş bir bölgeyi ilgilendirir.

İşitme sistemi oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir ve birbiriyle ilişkili birçok yapıdan oluşur (69, 70).

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş hem anatomik hem de fizyolojik olarak birbirinden farklı dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç kısımdan meydana gelir (Şekil 1) (69, 71).



Şekil 1. Kulak kesiti

Dış kulak, başın her iki yanındaki aurikula ve dış kulak yolundan oluşur. İşitsel uyarılar için alıcı alanı artırıcı fonksiyonu olan aurikula, atmosferdeki ses dalgalarının uzaklığının ve lokalizasyonunun belirlenmesine katkıda bulunur (70-73). Dış kulakla orta kulağı birbirinden ayıran pars tensa ve pars fleccida kısımlarından oluşan membranöz yapı timpanik membran (kulak zarı) adını alır (69, 71). Timpanik membrandan sonra temporal kemik içinde havalı bir boşluk olan orta kulak bulunur. Bu boşluk ön altta tuba oditiva (Eustachian tube) ile nazofarinks, arkada temporal

kemik mastoid ve petröz parçalarındaki hava hücreleri sistemi ile ilişkidir. Bu kavite içinde timpanik membran ve oval pencere arasında ses enerjisinin iletilmesini sağlayan birbiriyle eklem yaparak bir kaldıraç sistemi gibi yerleşmiş olan üç tane hareketli küçük kemikçik (malleus, inkus ve stapes) yer alır (69-71).

İç kulak, temporal kemiğin petröz parçası içine yerleşmiş, işitme ve denge organlarını barındıran, labirent biçiminde bir yapıdır. Kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur. Zar labirent, kemik labirentin içine yerleşmiştir. İç kulak içinde çeşitli reseptör organlar bulunur. Membranöz labirent, ses enerjisinin transduksiyonunu yapan korti organını; utrikulus, semisirküler kanallar ve sakkulus ise durum ve hareket hissi reseptör organlarını içermektedir. İç kulağın işitme ile ilgili kısmı salyangoza benzeyen kokleadır. Kokleanın ortasında modiulus adı verilen koni şeklinde bir kemik bulunmaktadır. Bu koninin etrafında duktus koklearis sarıli durumdadır. Koklea longitudinal olarak, skala vestibuli, skala media (duktus koklearis) ve skala timpani olmak üzere üç kanala bölünmüştür (Şekil 2) (69, 71, 73).

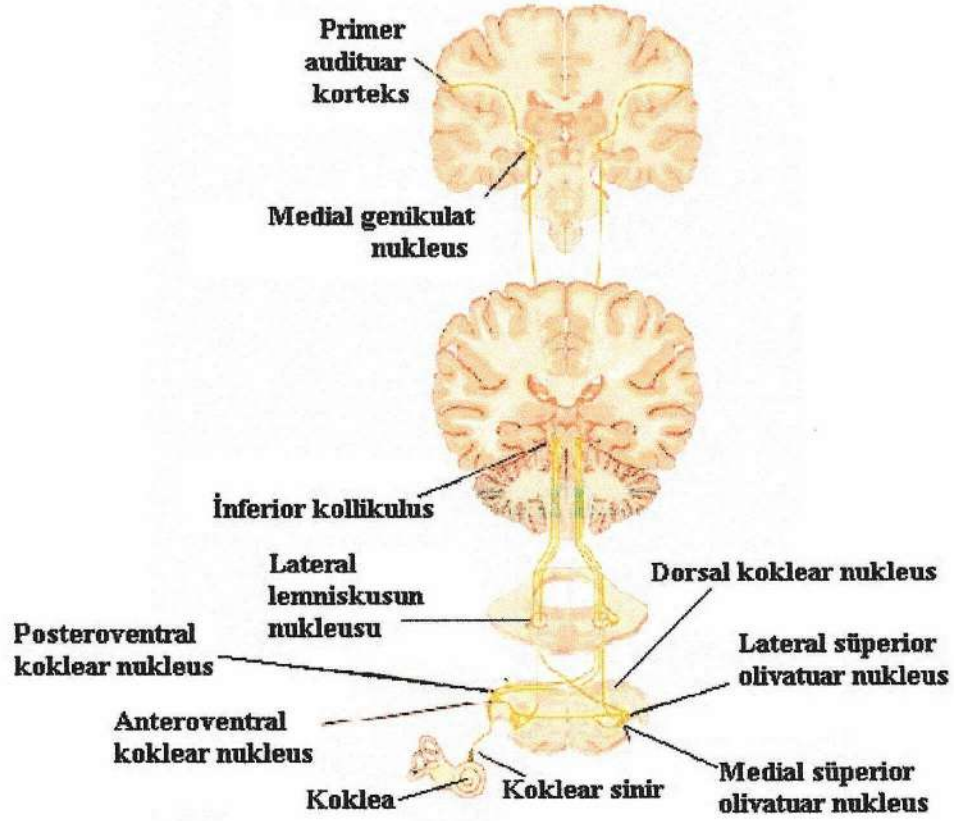
İnsan işitme sinirinde ortalama 30.000 sinir lifi vardır. Modiolusta Rosenthal kanalındaki bipolar nöronlardan çıkan işitme siniri basilar membrandaki habenula perforata denilen deliklerden geçerek korti organına ulaşır (69). İşitsel uyarıları kokleadan üst merkezlere ileten afferent sinir liflerinin büyük bir kısmı (%90) iç tüy hücreleri ile, daha az bir kısmı (%10) ise dış tüy hücreleri ile bağlantılıdır (69, 72, 73). İç tüy hücrelerinin üst kısımları mekanik enerjiyi elektrokimyasal enerjiye çevirir, alt kısımları ise işitme siniri dentritlerini uyaran nörotransmitter yapısındaki maddeleri serbestleştirir (71, 74).

nükleustan çıkan liflerin yaptığı dorsal akustik stria karşı tarafa geçip yükselerek kontrilateral lateral lemniskusta sonlanır (73, 75).

Superior oliver kompleks, lateral prinsipal nükleus ve medial aksesuar nükleusu ihtiva eder. Her iki tarafta ventral koklear nükleustan çıkan lifler esas olarak medial aksesuar nükleus ile sinaps yapar. Medial aksesuar nükleus aynı tarafta lateral lemniskustan geçerek yükselen üçüncü sıra lifleri verir. Böylece superior oliver nükleus bilateral innerve edilir (en azından ventral koklear nükleustan) ve lateral lemniskus da trapezoid cisim ve akustik striadan lifler aldığı gibi superior oliver kompleksten de lifler alır. Bir taraftaki koklear nükleuslardan çıkan lifler direkt olarak karşı taraf lateral lemniskusuna çıktığı halde aynı taraf koklear nükleustan lifler gelmez. Lateral lemniskus içinde yükselen ve kendi dorsal ve ventral nükleuslarından çıkan lifler de vardır (69, 73, 75).

Yukarıya çıkan liflerin büyük bir kısmı orta beyin seviyesinde inferior kollikulustaki çekirdeklerle sinaps yaparlar. Inferior kollikulustan çıkan lifler talamusun medial genikulat cismine gelirler. Burası son subkortikal durak olup işitme korteksine çıkan tüm yollar burada sinaps yaparlar (73, 75). Medial genikulat cisimden çıkan işitsel radyasyonlar aynı taraf temporal korteksten transvers temporal girusa uzanırlar. Heschl girusu da denilen bu kortikal bölge Brodmann sınıflama sisteminde 41-42. alanlara uymaktadır (73). Şekil 3 afferent santral işitme yollarını şematize etmektedir. Efferent lifler, iç kulağa girip dış tüy hücreleri ile direkt olarak ilişki kurarlar; iç tüy hücreleriyle de, birlikte seyrettiği afferent liflerle sinaps yaparak indirekt olarak ilişki kurarlar. İnen olivokoklear traktın son kısmını temsil eden işitme sisteminin bu efferent lifleri Rasmussen demeti olarak anılmaktadırlar (69). Olivokoklear demetin dışında koklear nükleuslara inferior kollikulus, superior oliver

kompleks, lateral lemniskus nukleusları ve muhtemelen serebellumdan efferent bağlantılar vardır (69, 73).



Şekil 3. Afferent santral işitme yolları

B.3. İŞİTMENİN FİZYOLOJİSİ

"Ses" maddeden oluşan bir ortamda yayılan, mekanik bir titreşim dalgasıdır. Bir fizikçiye göre "ses", enerji kaynağının hava ortamında moleküler dağılımı; bir klinisyene göre ise, işitme duyusunun uyararı şeklinde tanımlanabilir. Ses frekansı bir saniyede oluşan titreşimlerin sayısı olarak ifade edilebilir ve birimi Hertz (Hz) dir. Frekans arttıkça ses inceler, düşük frekanslı sesler ise kalın sesleri oluşturur. İnsan kulağı frekansı 16-20.000 Hz arasındaki sesleri işitebilir. Saniyede 16 Hz'den

az olan vibrasyonlar "subsonik", 20.000 Hz'in üzerinde olanlar ise "ultrasonik sesler" olarak tanımlanır. Sesin kulak tarafından duyulan yüksekliği sesin şiddetini ifade eder, birimi desibeldir (dB) ve dB insan kulağının işitebildiği en küçük ses şiddeti olarak tanımlanabilir (76).

B.3.a. Orta Kulak Fizyolojisi

Aurikulanın konka aurikula bölgesinde toplanarak dış kulak yoluna doğru yönlendirilen ses titreşimleri dış kulak yolu vasıtasıyla timpanik membrana daha yoğun bir şekilde ulaşır ve timpanik membranda titreşime yol açar. Bu titreşim timpanik membrana yapışık olan manibrium mallei vasıtasıyla malleus başına ve buradan inkusa iletilir. Malleus ve inkus lineer bir aks üzerinde bir blok halinde birlikte hareket ederler. Hareket bundan sonra, inkudostapedial eklem vasıtası ile stapes ve oval pencereye, buradan iç kulak sıvılarına iletilir. Ancak ses titreşimleri orta kulaktan (hava ortamı) perilenfe geçerken (sıvı ortamı) enerji kaybına uğramakta ve böylece ses dalgalarının ancak 1/1000'i perilenfe geçebilmektedir. Bu iletişim birimi olan dB cinsinden ifade edildiğinde, ortam değişikliği esnasında 30 dB işitme kaybı ortaya çıkmaktadır. Ancak orta kulak ve kemikçikler, kendisine gelen akustik enerjiyi yaklaşık 30 dB kadar yükselterek perilenfe aktarmaktadır ve ortam değişikliği sırasında ortaya çıkan enerji kaybını telafi etmektedir (69, 73).

B.3.b. İç Kulak Fizyolojisi

Stapes hareketi ile başlayan ve perilenf ile iletilen mekanik bir dalga, basiler membranı tabandan apekse doğru hareketlendirir. Titreşimler enine ve boyuna olmak üzere yayılırlar. İletim dalgası, basiler membran üzerinde stimulusun taşıdığı frekansa tekabül eden bölgede maksimum amplitüde ulaşır ve bu bölgeyi hareket ettirerek fibrilleri uyarır (69).

Kokleaya giren titreşimler iç kulak sıvılarında, oval pencereden yuvarlak pencereye doğru bir harekete neden olurlar. Bu titreşimler skala vestibulide ilerlerken, perilenfin karşı koyuculuğu ile her frekanstaki titreşim için özel bir yerde olmak üzere membrana basilaris üzerine yöneltirler. Böylece koklea kanalı skala timpaniye doğru itilir. Bu sırada skala timpaninin sonunda bulunan yuvarlak pencere zarından giren orta kulak havasındaki titreşimler bu harekete kısmen karşı koyarlar. Ayrıca yuvarlak pencere zarının esneklik özelliğinin farklı olmasının etkisi de buna eklenerek iki skala arasında bir dalgalanma hareketi korti organını da uyaran bir dalgalanmaya neden olur (76).

Kokleadaki basiler membranın tabana yakın yeri ince, kısa ve gergindir. Apekte yakın yeri ise kalın uzun ve gevşektir. Bu nedenle basiler membranın en alt kısmı (koklea tabanı) en yüksek frekanslarda (tiz sesler); en üst kısmı ise en alçak frekanslarda (pes sesler) uyarılır (69).

Basiler membran titreşirken, üstündeki silialı hücreler tektorial membrana çarpıp ayrılırlar ve sonuçta uyarılan koklea kısmında ses dalgalarının mekanik enerjisi elektro-kimyasal enerjiye dönüşür. Bu enerji de sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleri ile merkeze iletilmesine sebep olur. Ses uyaranları taşıdıkları frekanslara göre beyinde değişik yerlerde sonlanır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde ve düşük tonlar ise yüzeylerinde sonlanır. Sesler kortekse eriştiği zaman orada önceki ses deneyimlerine göre tanınırlar, diğer deyişle bellek merkezi bunu anımsar (76).

B.4.a İŞİTMENİN FONKSİYONEL MUAYENESİ

İnsanda kulağın işitme fonksiyonlarının incelenmesi amacıyla yapılan tetkikler odyometri başlığı altında toplanır. İşitmenin iki şekilde gerçekleşmesi mümkündür (69, 76-78):

1- Hava yolu (Air conduction): Dış kulaktan başlayıp, timpanik membran ve kemikcik zinciri yolu ile oval pencerede biten ses enerjisi iletimi söz konusudur. İşitme organı en büyük duyarlılığını bu yolla iletilen ses uyarılarına karşı gösterir.

2- Kemik yolu (Bone conduction): Koklea, çevresindeki kortikal kemik yapının iletmış olduğu ses enerjisi yolu ile uyarılmaktadır.

Normal işiten bir kulakta hava yolu ile işitme her zaman kemik yoluyla işitmeden daha fazladır. Genel bir ifade ile hava yolu iletimi, kemik yolu iletiminden iki kat daha fazladır. İşitmenin muayenesi aşağıdaki yöntemlerle yapılır (69, 76):

- 1- İnsan sesi ile muayene
- 2- Diapazon deneyleri ile muayene
- 3- Odyometrik yöntemler ile muayene
 - a- Tonal odyometri
 - b- Vokal odyometri
 - c- Objektif odyometri
 - d- Çocuk odyometrisi (İnfanıl odyometri)

B.4.a . Odyometri

Odyometreler kalibre edilmiş saf sesleri üreten, konuşma ve çeşitli maskeleme sesleri çıkartan, bir uygulayıcı tarafından maniple edilen (mikrofonlu, kulaklıklı ve kemik yolu için vibratörlü) cihazlardır (76, 77).

Odyometre yardımı ile işitme fonksiyonunun ölçülmesine odyometri, çıkan grafiğe de odyogram denir. Odyogramlar hem hava yolu hem de kemik yolu ayrı ayrı ölçülerek elde edilir. Sesin Hz birimine göre frekansı apsiste, işitme eşiği veya şiddeti ise dB birimine göre ordinatta gösterilir. Pür ton odyometride, eşik saptaması için hava yolu 125-8000 Hz ve kemik yolu 250-4000 Hz'lik frekans aralarında sinyaller

verilerek test yapılır. Pür ton odyometride, saf ton sesler verilerek işitme eşiği saptanmaya çalışılır. Kullanılan odyometre aygıtlarında hava ve kemik yolu eşikleri birbirine çakışacak tarzda kalibrasyonu yapılmıştır. Bunun için normal kulakta hem hava yolu, hem de kemik yolu 0 dB'de işitir. Eğer kemik yoluna göre hava yolu düşük kalıyorsa bu iletim tipi işitme kaybıdır. Sensörinöral tip kayıplarda ise hava ve kemik yolu kurları üst üste çakışır ve her ikisi beraberce düşüş gösterir (69, 76, 77).

B.4.b. Yüksek Frekans Odyometri

Uzun yıllardan beri insan işitme sisteminin 20-20.000 Hz arasındaki sesleri işitebildiği bilinmektedir. Ancak teknolojiye yetersizlikler nedeniyle bu frekans alanının tümünün test edilmesi mümkün değildi. Önce Galton fisıltısı, daha sonra Struyken'in monokordunun kullanıma girmesiyle 20 kHz'e kadar test yapmak mümkün oldu (79). Yapılan araştırma sonuçlarının konuşma frekanslarının 500-2000 Hz arasında olduğunu göstermesi ile yüksek frekans alanına ilgi iyice azaldı. 1960'lı yıllardan sonra bu görüş yaygın olarak sorgulanmaya başlandı. Yapılan postmortem çalışmalarla kokleada yaşlanmanın bazal kıvrımda başladığının gösterilmesi ve üç kHz'in konuşma frekansı olarak kabul edilmesi bu alandaki çalışmaları hızlandırdı (79-81). Yüksek frekans odyometrenin standart odyometre cihazlarının içine entegre edilmesi ile kullanımı yaygınlaşmaya başladı (76).

Gürültüye bağlı işitme kayıplarında ilk hasarın yüksek frekanslarda olduğu ortaya çıkarıldı. Ototoksik ilaçların yaptığı etkilere önem verilmeye başlandı ve hastaların işitme takibine alınması ile yüksek frekanslardaki kaybın normal frekanslara göre daha önce başladığı ve 15-20 dB daha fazla olduğu görüldü. Hiperlipidemi, periferik vasküler hastalıklar, diabet ve sigara alışkanlığı ile ortaya çıkan yüksek frekans kayıpları da gösterilince yüksek frekans işitme alanının önemi daha iyi anlaşıldı (79-83).

Yüksek frekans odyometrisinin kullanım alanları gün geçtikçe artmaktadır. Kokleanın bazalindeki hasarın erken göstergesi olan yüksek frekans odyometrisinin en önemli kullanım alanı aminoglikozid antibiyotikler, sisplatinum, kinin gibi ilaçların ototoksitesinin erken dönemde saptanması ve gelişen işitme kayıplarının teşhisi ve takibi için kullanılmaktadır (76, 82, 84).

Çalışanların gürültüyle karşı karşıya kaldığı mesleklerde veya çevre gürültüsünün fazla olduğu bölgelerde insan sağlığının tehdit altında olup olmadığını araştırmak ve gerekli önlemleri almak amacıyla da kullanılmaktadır. Tekrarlayan effüzyonlu otitis medialis çocukların takibi ve metabolik hastalıkların kokleaya etkisinin değerlendirilmesi de yaygın kullanım alanlarındandır. Travma sonrası uzun dönemde sekellerin izlenmesinde ayırt edici olabilmektedir. Literatürde otoskleroz cerrahisinde stapes fiksasyonunun derecesini saptamak için kullanılabileceği bildirilmiştir (81, 83, 85).

Yüksek frekans işitme eşikleri, kokleanın bazal bölgesindeki patolojinin açığa çıkarılmasında önemli bir bulgu niteliğindedir. Her ne kadar yüksek frekans işitme ranjı günlük kullanımda çok önemli değilse de tanısal açıdan oldukça önemli değere sahiptir. Kokleayı ve 8. sinirin distal bölgesini ilgilendiren patolojilerin büyük bir kısmı kokleanın bazal bölgesini daha çok etkilemektedir. Kokleanın apikal bölgesindeki sinir liflerinin sayıca çok ve derinde olması nedeniyle daha yüzeyde ve sayıca az olan bazal bölgedeki sinir liflerinden daha iyi korunmakta, bu nedenle de ilk etkilenmeler bazal bölgede başlamaktadır. Özellikle presbiyakuze ve ototoksik ajanlar ilk olarak en yüksek frekansları etkiler (83, 85, 86).

B.5. İŞİTME KAYIPLARININ SINIFLANDIRILMASI

İşitme kayıpları çeşitli derecelerde olabilir. İşitme kayıpları “Fowler Sınıflandırması” na göre değerlendirilmektedir (Tablo 4) (69, 76).

Tablo 4. İşitme kayıplarının sınıflandırılması

0 - 20	dB	Normal işitme
20 - 40	dB	Hafif işitme kaybı
40 - 60	dB	Orta derecede işitme kaybı
60 - 80	dB	Belirgin işitme kaybı
80 -100	dB	İleri derecede işitme kaybı
100 dB ve üzeri		Total işitme kaybı

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmada, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine 1999-2002 yılları arasında başvuran ve ilk kez akut brucellozis tanısı alan 92 ardışık hasta değerlendirildi. Bir anket formu hazırlanarak işitmede azalma ve kulak çınlaması olup olmadığı sorgulandı (Ek 1). Daha sonra, öz geçmişlerinde önceden geçirilmiş bir kulak hastalığının, hastalıktan önce ve sonra işitmesi ile ilgili bir yakınmasının olup olmadığı, daha önce yüksek şiddette gürültüye maruz kalıp kalmadığı, yakınlarında işitme sorunu olan kimse olup olmadığı, ototoksik ilaç kullanımı, kafa ve kulak travması geçirip geçirmediği, bilgisi dahilinde hali hazırda brucellozis dışında bir hastalığının bulunup bulunmadığı soruldu ve kaydedildi. Hastalara ek olarak epidemiyolojik bilgilenme amacı ile yaşadıkları yer, hangi meslek grubunda oldukları, çalıştıkları ortamın gürültü düzeyi, avcılık yappı yapmadıkları, erkeklerin askerliklerini hangi sınıfta yaptıkları gibi sorular soruldu. Anket işlemi bitirildikten sonra hastalara yapılacak olan işlemler anlatılıp açıklandı. Klinik ve laboratuvar muayenelerden önce tüm hastalardan çalışma için izin alındı.

Çalışmaya, daha önce kronik kulak hastalığı, kafa ve/veya kulak travması geçirme, yüksek sese maruz kalma, ototoksik ilaç kullanma ve aile bireylerinde işitme kaybı öyküsü olanlarla askerliğini topçu sınıfında yapanlar, avcılıkla uğraşanlar ya da işitme fonksiyonunu etkileyebilecek herhangi bir patolojisi olanlar alınmadı. Ayrıca daha önce brucellozis tedavisi almış olanlar da çalışmaya dahil edilmedi.

Akut brucellozis tanısı ; daha önce brucella öyküsü olmayan ve akut brucelloz semptomları olan hastalarda a) kültürde *Brucella* spp. üretilmesi yada b) kültür

negatif olgularda 1/160 ve üzerinde titrenin olması ile konuldu. Ardışık 92 hasta içerisinde uygun koşulları sağlayan 42 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yaşlarına göre 30 yaş altı ve 30 yaş üstü olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan hastaların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Özgül olmayan laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP) ve tam kan biyokimyasal tetkikleri yapıldı.. Tüm hastalara 600 mg/gün rifampin ve 200 mg/ gün doksisisiklinden oluşan tedavi protokolü altı hafta süresince uygulandı. Hastalar altı hafta sonra kontrole çağrıldı.Kontrolde klinik iyileşme ile birlikte , CRP ve sedimentasyon değerlerinde düşme tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirildi.

Odyolojik İnceleme:

Çalışmaya alınan hastaların tümüne brusellozis tedavisine başlamadan önce ve altı haftalık tedavi protokolünden sonra iyileşmiş olduğuna karar verilen hastalara odyolojik tetkikler yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların tümünün Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz polikliniğinde rutin kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Herhangi bir patolojisi olmayanlar Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Odyoloji Ünitesi'ne gönderilerek orada standart ve yüksek frekans saf ses odyometri, timpanometri ve akustik refleks testleri yapıldı.

Bu testlerde Interacoustics Clinical Audiometer Model AC40, Interacoustics Impedance Audiometer AZ26, Interacoustics (Interacoustics Co., Danimarka), Telephonics yastıkçıklar içine yerleştirilmiş TDH 39 kulaklık ve yüksek frekanslar için KOSSHV/PRO dijital kulaklık ve EAR B-71 kemik vibratörü (Interacoustics Co., Danimarka) kullanıldı. Testler, standart akustik kontrollü odalarda (Industrial

Acoustics Company, Inc. ABD) gerçekleştirildi. Kalibrasyon işlemlerinde fiziksel yöntem kullanıldı.

Her iki kulakta hava yolu saf ses işitme eşikleri 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz'te, kemik yolu saf ses işitme eşikleri ise 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'te standart ascending-descending (limit metodu) yöntemi ile tespit edildi (87). Hastalar için, standart odyometride (250-8000 Hz) en az iki frekansta 20 dB'den fazla eşiklerin bulunması işitme kaybı olarak kabul edildi.

Ayrıca hastaların tümüne timpanogram yapıldı. Timpanogram sınıflandırmasında Jerger'in sınıflandırması kullanıldı (Tip A, As, Ad, B, C) ve statik komplians hesaplandı (88). Hastaların 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'te ipsilateral ve kontralateral akustik refleksleri tespit edildi.

İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler SPSS 9.0 programı (SPSS Inc, ABD) kullanılarak yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların verilerinin karşılaştırılmasında Paired Samples T-testi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ SD şeklinde ifade edildi.

V. BULGULAR

Çalışmada, yaşları 14-57 (31.62 ± 13.97) yıl arasında değişen 19 kadın, 23 erkek toplam 42 brusellozisli hasta değerlendirildi.

Hastaların en sık yakınması ateş (%95.2), artralji (%90.4), kas ağrısı (%88.0) ve yorgunluktan (%88.0). Hastaların işitme fonksiyonları ile ilgili olarak 15 (%35.7) hastada kulak çınlaması, 7 (%16.2) hastada işitmenin azalması ve 3 (%7.1) hastada ise kulakta dolgunluk hissi vardı (Tablo 5). Hastaların %4.7'sinde çiğ süt içme, %88.0'inde taze peynir yeme ve %71.4'ünde çiğ köfte yeme hikayesi saptandı. Hastalar mesleklerine göre değerlendirildiğinde çoğunluğu, öğrencilerin (%23.8) ve ev hanımlarının (%21.4) oluşturduğu görüldü (Tablo 6).

Saf ses odyometri verilerimiz 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz'lerde hava yolu ve 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'lerde kemik yolu işitme eşiklerinden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların 11 ayrı frekanstaki ortalama hava yolu işitme eşikleri hesaplandı ve istatistiksel değerlendirme yapıldı. Hastaların %33'ünde 16000 Hz eşikleri cihazın ölçüm limitlerinde veya daha yüksek bulundu. Bu kişilerin 16000 Hz eşikleri olarak, cihaz limiti olan 60 dB kabul edildi. Hastaların sağ ve sol kulakları ayrı ayrı değerlendirildiğinde frekanslara bağlı olarak küçük farklılıklar olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$).

Standart (250-8000 Hz) odyometride, 20 dB eşik değerin üstü işitme kaybı olarak kabul edilmektedir. Biz sadece 6000 ve 8000 Hz'ler de 20 dB'nin üzerinde ortalama işitme eşikleri bulduk. Diğer frekansların tümü 20 dB'nin altındaydı. Tedavi sonrasında 6000 ve 8000 Hz'lerde ortalama işitme eşiklerinin 20 dB'nin altına düştüğü görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo 7, Şekil 4).

Tablo 5. Hastaların kliniğe başvuru anındaki yakınmaları

Yakınmalar	Hasta Sayısı	
	(n=42)	%
Ateş	40	95.2
Artralji	38	90.4
Yorgunluk	37	88.0
Kas ağrısı	37	88.0
Halsizlik	36	85.7
İştahsızlık	35	83.3
Gece terlemesi	34	80.9
Baş ağrısı	30	71.4
Üşüme/titreme	29	69.0
Kilo kaybı	29	69.0
Bel ağrısı	26	61.9
Karın ağrısı	19	45.2
Bulantı/kusma	16	38.0
Kulak çınlaması	15	35.7
Öksürük	15	35.7
Kabızlık	14	33.3
İşitmede azalma	7	16.2
Deri döküntüsü	3	7.1
Kulakta dolgunluk hissi	3	7.1

Tablo 6. Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı

Meslek Grupları	Hasta Sayısı	
	n=42	%
Öğrenci	10	23.8
Ev hanımı	9	21.4
Memur	7	16.6
Öğretmen	6	14.2
Çiftçi	5	11.9
Aşçı	1	2.3
Kasap	1	2.3
Laborant	1	2.3
Veteriner	1	2.3
Doktor	1	2.3

Tüm test frekanslarında saf ses işitme eşiklerinin tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre değiştiği (düzelme), bu değişimin 12,14 ve 16 bin Hz'ler dışındaki frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 7).

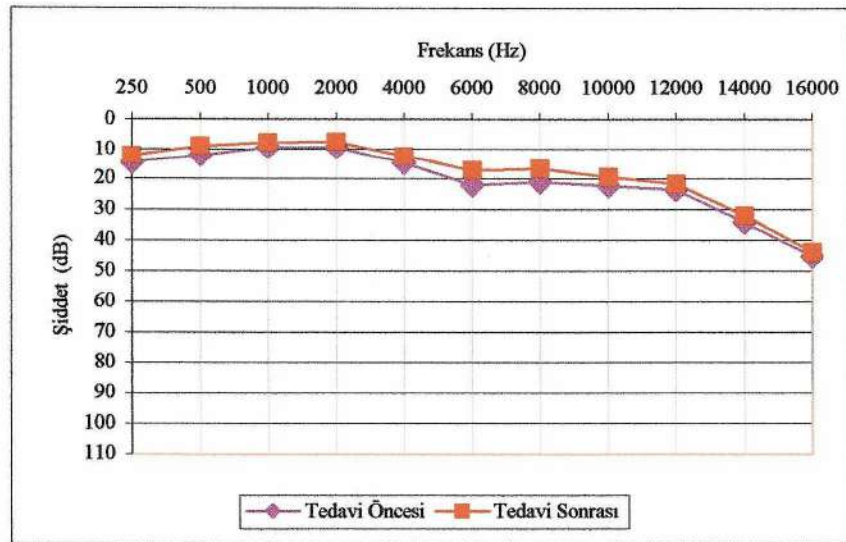
Hastalar yaşları dikkate alınarak değerlendirildiğinde 30 yaş altı alt grupta 20 dB'yi aşan eşik saptanmadı. Ancak tedavi öncesiyle, tedavi sonrası işitme eşikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 250-10000 Hz'ler arasında anlamlı farklılığın olduğu, diğer frekanslarda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (Tablo 8, Şekil 5). 30 yaş üstü alt grupta ise tedavi öncesi 6000 ve 8000 Hz'lerde ortalama işitme eşiklerinin 20 dB sınırını aştığı belirlendi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası işitme eşikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında 10000-16000 Hz'lerde anlamlı bir farklılığın olmadığı; diğer frekanslarda ise farkın anlamlı olduğu görüldü (Tablo 9, Şekil 6).

Tedavi öncesi hastaların konuşmayı ayırt etme oranı sağ kulakta 97.6 ± 5.4 ve sol kulakta 98.2 ± 3.4 bulunurken, tedavi sonrası bu oranlar sırasıyla 98.2 ± 2.9 ve 98.7 ± 3.0 olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların sağ ve sol orta kulak basınçları normal değer olarak kabul edilen ± 50 mmH₂O basıncında bulundu. Hastaların tümünde Tip A timpanogram bulundu. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ipsilateral ve kontralateral refleksleri sağ ve sol kulaklar için ayrı ayrı bakıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri

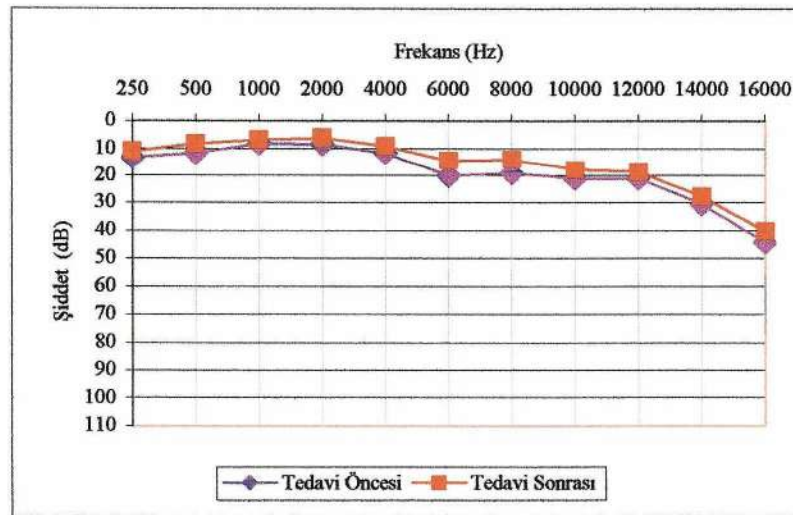
Ortalama işitme eşiği (dB HL)			
Test frekansı (Hz)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Paired Student-t test (P)
250	14.52±5.79	12.08±4.80	p<0.0001
500	12.08±6.78	8.87±3.59	p<0.0001
1000	9.46±4.66	7.68±3.33	p<0.0001
2000	9.40±5.72	7.56±4.42	p<0.0060
4000	14.88±8.78	12.32±6.96	p<0.0030
6000	22.14±12.16	17.32±9.64	p<0.0001
8000	21.7±11.51	16.43±9.49	p<0.0001
10.000	22.20±9.83	19.35±12.22	p<0.0340
12.000	23.57±12.46	21.73±14.24	p>0.2870
14.000	34.17±12.07	31.96±15.96	p>0.2230
16.000	45.20±12.06	43.75±12.87	p>0.4450



Şekil 4. Hastaların 500-2000 Hz (konuşma frekansları), 4000-8000 Hz (standart saf ses odyometrideki yüksek frekanslar) ve 10000-14000 Hz (rutinde test edilmeyen daha yüksek frekanslar) saf ses odyometri ortalama eşik değerleri

Tablo 8. 30 yaş altı hastaların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri

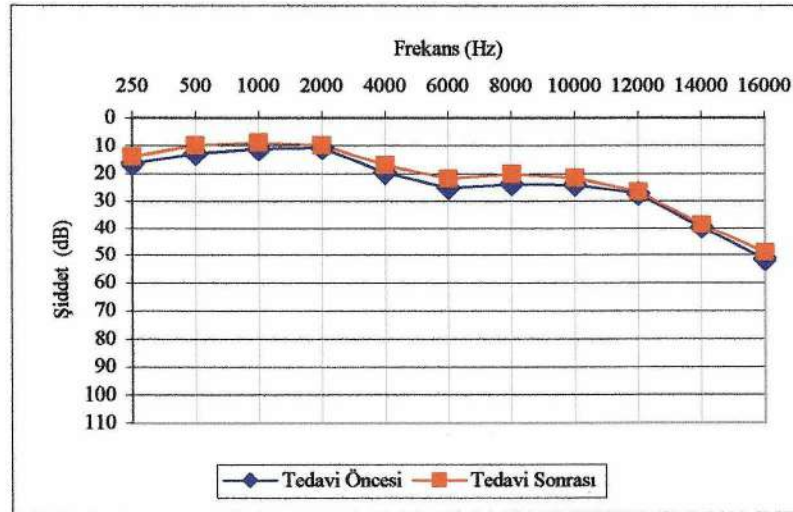
Ortalama işitme eşiği (dB HL)			
Test frekansı (Hz)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Paired Student-t test (P)
250	13,30±5.21	10.90±4.59	p<0.002
500	11.60±7.52	8.20±3.31	p<0.001
1000	8.30±4.12	6.80±2.63	p<0.008
2000	8.50±6.33	6.10±2.32	p<0.011
4000	11.70±7.19	9.20±4.99	p<0.030
6000	20.10±10.99	14.30±8.21	p<0.001
8000	19.20±10.37	14.00±8.69	p<0.003
10.000	21.00±8.14	17.90±12.98	p>0.096
12.000	21.10±9.76	18.50±14.96	p>0.232
14.000	30.40±10.04	27.50±15.66	p>0.197
16.000	44.20±12.09	40.10±12.99	p>0.080



Şekil 5. 30 yaş altı hastaların 500-2000 Hz (konuşma frekansları), 4000-8000 Hz (standart saf ses odyometrideki yüksek frekanslar) ve 10000-14000 Hz (rutinde test edilmeyen daha yüksek frekanslar) saf ses odyometri ortalama eşik değerleri

Tablo 9. 30 yaş üstü hastaların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri ortalama ve standart deviasyon verileri

Ortalama işitme eşiği (dB HL)			
Test frekansı (Hz)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Paired Student-t test (P)
250	16.32±6.19	13.82±4.62	p<0.027
500	12.79±5.53	9.85±3.79	p<0.005
1000	11.18±4.93	8.97±3.85	p<0.009
2000	10.74±4.46	9.11±3.58	p<0.019
4000	19.56±8.91	16.91±6.96	p<0.050
6000	25.15±13.29	20.76±9.99	p<0.049
8000	23.82±12.68	20.00±9.61	p<0.039
10.000	23.97±11.79	21.47±10.84	p>0.195
12.000	27.20±15.03	26.47±11.78	p>0.800
14.000	39.71±12.79	38.53±14.22	p>0.701
16.000	51.62±10.71	49.12±10.76	p>0.330



Şekil 6. 30 yaş üstü hastaların 500-2000 Hz (konuşma frekansları), 4000-8000 Hz (standart saf ses odyometrideki yüksek frekanslar) ve 10000-14000 Hz (rutinde test edilmeyen daha yüksek frekanslar) saf ses odyometri ortalama eşik değerleri

VI. TARTIŞMA

Birçok infeksiyon hastalığının seyri sırasında veya komplikasyonu olarak işitme kayıpları ortaya çıkmaktadır. Özellikle viral infeksiyonların (viral menenjitler, viral labirentitler, kabakulak, kızamık vb.) işitme kaybı yaptığı bilinmektedir (89, 90). Gebelik sırasında geçirilen rubella ve sitomegalovirüs infeksiyonlarının da çocuklarda birçok komplikasyonların yanında işitme kaybına da yol açtığı bilinmektedir (91). Bakteriyel etkenlerden ise özellikle labirentit ve otitis media yapan mikroorganizmalar işitme kayıplarına neden olabilirken, Spiroketler doğumsal veya edinilmiş tipte işitme kayıplarına neden olabilmektedir (89, 91).

Brusellozis gastrointestinal, hepatobiliyer, iskelet, kardiovasküler, solunum, genitoüriner, hematolojik ve işitme sistemlerini etkileyen ve bu sistemlerde birçok komplikasyonlara neden olan multisistemik bir hastalıktır (3, 58). Nörobrusellozis ise brusellozisin yaygın olmayan bir formudur ve %5'den daha az vakada menenjit, ensefalit, nörit, beyin apsesi, demiyelinizasyon ve meningovasküler sendromlar gibi santral sinir sistemi lezyonlarına yol açabilir (58). Bu hastalar genellikle meningovasküler ya da kranial sinir hasarlarıyla hekime baş vururlar. Kranial sinirlerden optik, okülomotor, abduşens fasiyal ve vestibülo-koklear sinirler sıklıkla etkilenir. Vestibülo-koklear sinirin etkilenmesi hastalarda sensörinöral tipte işitme kaybına sebep olabilir. Bununla birlikte nörobrusellozise bağlı işitme kaybı literatürde çok yaygın değildir (92).

Bruselloziste işitme kaybının nedeni araştırıldığında, bazı yazarlar beyinde meydana gelen infeksiyona bağlı iltihaplanmanın; bazıları ise Brucella endotoksinine karşı damarlarda meydana gelen refleks kasılmalar nedeniyle sinir dokusunun yeterince beslenememesinin işitme kaybına yol açtığını savunmuşlardır (12, 15, 58, 93). Buna karşın Janczewski (11), Brucella endotoksininin direkt olarak korti

organını veya işitme siniri dokusunu etkileyebileceğini ve bunda allerjik etkenlerin önemli rol oynayabileceğini savunmuştur. Bu tezini de brusellozisli hastalarda işitme bozukluğunun genellikle hastalığın son safhalarında (vücudun alerji belirtilerini göstermeye başlamasından sonra) ortaya çıkmasına, teşhis veya tedavi amacıyla hastanın vücuduna Brucella antijeni verildikten sonra en sık karşılaşılan şikayetin uğultu olması ve hastada geçici işitme azalmasının görülmesine dayandırmıştır.

Kronik brusellozisli hastalarda sık rastlanan işitme bozukluğunun hastalığın klinik şekline, ilerlemesine, süresine, hastaların yaşına, meslekte çalışma süresine bağlı olduğu bildirilmektedir (11-15). Jezyna ve arkadaşları (14), inceledikleri 150 kronik brusellozisli hastanın %48'inde sensörinöral tipte işitme kaybı geliştiğini bildirmişlerdir. 30 yaşından küçük brusellozisli hastaların hiçbirinde işitme kaybı gelişmezken, 31-50 yaş grubundaki hastaların %46'sında, 50 yaş ve üzerindeki hastaların ise %68.9'unda işitme kaybı geliştiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca aktif brusellozisli 30 hastanın 10 (%33.3)'unda sensörinöral tipte, 7 (%23.3)'sinde orta ve ağır derecede, kronik brusellozisli 36 hastanın 11 (%30.6)'inde sensörinöral tipte, 4 (%11.1)'ünde orta ve ağır derecede, metabrusellozisli 84 hastanın 51 (%60.7)'inde sensörinöral tipte, 34 (%40.5)'ünde ise orta ve ağır derecede işitme bozukluğu saptamışlardır.

Osuch ve arkadaşları (12), on yıl süren sistemik kontrollü çalışmalarında 120 kronik brusellozisli hastanın 93 (%77.5)'ünde işitme bozukluğu olduğunu belirlemişlerdir. İşitme bozukluğu saptanan bu hastaların %64.5'inde işitme kaybının ilerlemediğini, %11.7'sinde ise işitme kaybının ilerlediğini bildirmişlerdir. Bunlar da işitme kaybını Brucella endotoksinine ve allerjik etkenlere bağlamışlardır.

Zelachowska ve arkadaşları (13), metabrusellozis veya kronik brusellozisli hastaların %78'inde sensörinöral tipte işitme kaybı geliştiğini ve işitme kaybının çoğu vakada bilateral olduğunu bildirmişlerdir.

Thomas ve arkadaşları (92), işitme kaybı şikayeti ile kulak burun boğaz kliniğine başvuran 32 yaşında bir hastada bir yıl içinde oluşan ilerleyici bilateral sensörinöral işitme kaybının nörobruselloza bağlı olarak geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu hastada BOS'da pleositozisle birlikte Brucella antikorlarının 1/320 pozitif olduğunu ancak anti-nükleer antikorların negatif olduğunu saptamışlardır. Hastalarında işitme kaybının yüksek frekanslarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Nörobruselloz tanısı almış hastalarla yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu hastalarda anormal auditory brainstem response (ABR) bulguları yanında anormal serebrospinal sıvı bulguları vardır (46). al Deeb ve arkadaşları, sistemik brusellozisli bir hastada ABR testinde bilateral I-V. dalga yokluğunu rapor etmişlerdir (57).

Shakir ve arkadaşları (9), odyolojik incelemede yüksek frekanslarda bilateral işitme kaybı gelişen vakalar bildirmiş ve çoğu vakada işitme kaybının geri dönüşümsüz olduğunu rapor etmişlerdir. Elidan ve arkadaşları (94) ise bir hastada Brucella infeksiyonu sonrası gelişen mikst tip işitme kaybı bildirmişler ve bu gibi durumlarda geri dönüşümsüz kulak hasarını önlemek için mümkün olan en kısa zamanda antibiyotik tedavisi başlanması gerektiğini önermişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kaynar ve arkadaşları (68), kronik brusellozisli 60 hastanın 28 (%46.6)' inde işitme kaybı bildirmişlerdir. Bu hastalarda özellikle 30 yaşının üstündekilerde işitme kaybının daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Buna karşın Beyazıt ve arkadaşları (58), yeni tanı almış 25 hastada ve

daha önce tedavi almış yedi hastanın hiçbirinde işitme kaybına rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise 6000 ve 8000 Hz'ler dışında 20 dB sınırını aşan ortalama işitme eşiği saptanmadı. Akut brusellozisin işitme kaybı oluşturacak düzeyde (20 dB'yi aşan) işitme sistemini etkilemediği görüldü. Ancak tüm frekanslarda tedavi sonrasında işitme eşiklerinin tedavi öncesine göre düşmesi, (tedavi sonrasında işitme eşiklerinin normale yaklaşması) akut brusellozise bağlı işitme eşiklerindeki bu değişimlerin kalıcı hasar oluşturmadığını düşündürmektedir.

Brusellozise bağlı işitme kaybı bildirilen literatürlerde daha çok kronik brusellozisli, ileri yaş grubu hastalar çalışmaya alındığı için bariz işitme kaybı bildirilmiştir. Ancak bizim hastalarımızın hiçbirinde işitme kaybının saptanmaması hastalarımızın akut brusellozisli ve genç hastalar (ortalama yaş 31.62 ± 13.97 yıl) olmasıyla açıklanabilir.

Polonya'da hastaların sağlık kurumlarına başvurmalarının en önemli nedenlerinden biri, günlük konuşmalarının zor anlaşılması ile başlayan bir işitme bozukluğunun fark edilmesidir. Hastaların işitmede en fazla zorlandıkları dönemlerin, kalabalık ortamlar, hızlı konuşan kişilerin konuşma dönemleri veya radyo dinleme sırasında olduğu belirtilmektedir (11). Bizim olgularımızda ise sağlık kurumuna başvuru sırasındaki yakınmaları öncelikli olarak ateş, atralji, kas ağrısı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve gece terlemesi idi (Tablo 5). İşitme kaybıyla başvuran hastamız yoktu. Ancak hatalarımızın 15 (%35.7)'inde kulak çınlaması, 7 (%16.2)'sinde işitmede azalma ve 3 (%7.1)'ünde kulakta dolgunluk şikayeti vardı.

Yapılan çalışmalarda brusellozise bağlı işitme kaybının 30 yaş altında fazla görülmediği, buna karşın 31-50 yaş arasında belirgin bir artış gösterdiği bildirilmiştir

(11, 68). Burada 30 yaş altında işitme kaybının az olması ilginçtir. Buna karşın orta yaş grubundaki etkilenim oldukça fazladır. Bunun nedeni bakteri ile konak arasındaki etkileşim süresi uzadıkça bakterinin işitme üzerine olan etkisinin daha belirgin olarak ortaya çıkabileceği ve bu nedenle genç hastalarda işitme kaybının daha az olarak görülebileceği savunulmuştur (13, 14). İleri yaş grubunda ise işitme kaybının artması bakteri ile uzun süre temastan olabileceği gibi, yaşa bağlı olabileceği de unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda ise 30 yaş altı subgrupta hiçbir frekansta tedavi öncesinde 20 dB'yi aşan işitme kaybı saptanmadı. 30 yaş üstü subgrupta ise sadece 6000 ve 8000 Hz'lerde 20 dB'yi aşan işitme kaybı saptandı. Bu durum, akut brusellozisin işitme sistemine olan etkilerinden çok yaşa bağlı olarak işitme sisteminde meydana gelen fizyolojik değişikliklerle açıklanabilir.

Brusellozisin tüm sistemleri tutabilen bir infeksiyon olabilmesi nedeniyle bu infeksiyonun kulak tutulumlarında, kronik süpüratif orta kulak iltihabının antimikrobik tedaviye karşın adeziv yapılar oluşturması ve orta kulak kemikçik zinciri ve timpan zarı arasında oluşan adezyon ve bridler sorumlu olabilir (76). Ayrıca bruselloziste özellikle temporal kemikte granülomatöz inflamasyona bağlı osteomiyelit oluşabilmektedir. Ancak burada tanı koymak oldukça zordur. Çünkü tutulumun serolojik çalışmalarla desteklenmiş, bakteriyolojik tanı ile gösterilmiş olması gerekmektedir. Ayrıca osteomiyelitin otoskopik göstergeleri çok iyi tanımlanmamıştır (95).

Tüm periferik eklemlerdeki tutulumlarda olduğu gibi orta kulak kemikçiklerin birbirleriyle olan eklemlerinde bir inflamasyonun ya da reaktif tarzda bir artrit oluşumunun işitme kaybına yol açabileceği göz önüne alınmalıdır. Ancak brusellozisin kulak tutulumundaki problem, iletim tipinden çok sensörinöral tipte olmaktadır (11, 13, 14, 68). Bizim hastalarımızın otoskopik incelemelerinde de orta

kulak iltihabına ait herhangi bir bulgu saptanmadığı gibi orta kulağın objektif inceleme yöntemi olan impedans odyometrisinde (Timpanogram ve akustik refleks) herhangi bir patolojik bulguya rastlanmaması bizi bundan uzaklaştırmaktadır.

Kronik brusellozisli olguların çoğunda işitme kayıplarının bilateral olduğu bildirilmektedir (11, 13, 68). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar işitme kaybı saptanmasa da meydana gelen değişiklikler bileteraldi.

Janczewski' nin (11) yaptığı bir çalışmada işitme azlığı ile doktora başvuran 45 kronik brusellozisli hasta incelenmiş ve bu hastaların yapılan odyolojik tetkiklerinde hemen hemen her vakada bilateral sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. Bu hastalarda özellikle 2000 Hz'den sonra işitme kayıplarının arttığı, daha ileri vakalarda ise alçak ve orta frekanslarda da işitme kaybının geliştiği ve özellikle Brucella endotoksinine karşı ileri derecede hassas olan kişilerde işitme kaybının daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Muszynski ve arkadaşları (15) kronik brusellozisli 105 vaka üzerinde yaptıkları çalışmalarında 26 hastada hafif, 34 hastada orta, 4 hastada ağır olmak üzere toplam 64 hastada brusellozise bağlı olarak; 12 hastada ise diğer sebeplerden dolayı sensörinöral tipte işitme kaybı geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu hastaların 16'sında birlikte vertigo ataklarının da görüldüğünü bildirmişlerdir. İşitme kaybının brusella toksininin penetrasyonuna bağlı olarak iç kulak ve işitme sinirinde oluşturduğu direkt etkiden ve damarlarda vazokonstrüksiyona bağlı sinirlerin beslenememesinden dolayı geliştiğini savunmuşlardır.

Yüksek frekans işitme alanı günlük kullanımda çok önemli değilse de tanısal açıdan oldukça önemli değere sahiptir. Yüksek frekans işitme eşikleri, kokleanın bazal bölgesindeki patolojinin açığa çıkarılmasında önemlidir. Kokleayı ve 8. sinirin distal bölgesini etkileyen patolojilerin büyük bir kısmı kokleanın bazal bölgesini

daha çok etkilemektedir. Kokleanın apikal bölgesindeki sinir liflerinin sayıca çok ve derinde olması nedeniyle daha yüzeyde ve sayıca az olan bazal bölgedeki sinir liflerinden daha iyi korunmakta, bu nedenle ilk etkilenmeler bazal bölgede başlamaktadır. Özellikle presibiakuzi ve ototoksik ajanların etkisi ilk olarak yüksek frekanslarda görülmektedir.

Hastalarımızda yüksek frekans işitme alanı değerlendirildiğinde tedavi öncesi 10000-16000 Hz aralığında işitme eşiklerinin progressiv olarak ilerlediği saptandı. Tedavi sonrasında elde edilen değerlerde ise küçük değişikliklerin olduğu ancak bunların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bu durum kokleadaki yüksek frekans bölgesinin Brucella endotoksinlerinden etkilenmesiyle açıklanabilir. Çünkü kokleayı ve 8. sinirin distal bölgesini ilgilendiren patolojiler kokleanın bazal bölgesini (yüksek frekans bölgesi) daha çok etkilemektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda her ne kadar akut seyirli brusellozise bağlı işitme kaybı saptanmamış olsa da, tedavi sonrasında işitme eşiklerinin tedavi öncesine göre daha iyi değerlere dönüşmüş olması, akut brusellozisten işitme sisteminin etkilendiğini ve bu etkilenimin özellikle yüksek frekanslarda daha belirgin olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla brusellozisin tüm formlarında işitme sisteminin kısmen de olsa etkilenebileceği göz önünde tutulmalı ve hastalar işitme kaybı açısından değerlendirilmelidir.

VII. KAYNAKLAR

1. Young EJ. Brucella species. Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (editors). Principles and Practice of Infectious Disease. 5th edition, USA: Churchill Livingstone, 2000 : 2386-2393.
2. Madkour MM, Kasper DL. Brucellosis. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, et al (editors). Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition, New York: Mc Graw Hill Inc, 2001: 986-989.
3. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Matbacılık, 2002: 636-642.
4. Onul B. Brusellozis. İnfeksiyon Hastalıkları. 6. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları, 1980: 715-726.
5. Wise R. Brucellosis in the United States. JAMA 1980; 244: 2318-2322.
6. Kalkan A, Felek S, Akbulut A, Papila Ç, Demirdağ K, Kılıç SS. Elazığ yöresinde çeşitli risk gruplarında bruselloz seroprevalansının belirlenmesi. İnfeksiyon Dergisi 1999; 13: 227-230.
7. al-Eissa YA. Unusual suppurative complications of brucellosis in children. Acta Pediatr 1993; 82: 987-992.
8. al-Aska AK. Neurobrucellosis. Ann Saudi Med 1989; 9: 220-221.
9. Shakir RA, al-Din ASN, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis. Brain 1987; 110: 213-223.

10. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in north-western greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 1-6.
11. Janczewski G. Studies in the organ of equilibrium in chronic brucellosis. *Przegl Epidemiol* 1968; 22: 487-94.
12. Osuch T, Osuchowa J, Janczewski G. Evaluation of dynamics of impairment of hearing in chronic brucellosis. *Przeg Epid Rok (Pol)* 1975; 29: 201-205.
13. Zelachowska M, Nenycz-Grabiec Z, Zietara B. Hearing function and equilibrium in patients with chronic brucellosis and metabruellosis. *Pol Tyg Lek* 1984; 39: 1469-72.
14. Jezyna C, Filipowski M, Kuroczycka I. Damage to the hearing organ in the clinical picture of chronic brucellosis. *Otolaryng Pol* 1977; 31: 631-635.
15. Muszynski M, Zakrzewski J, Kiczka W, Juszczuk J. State of hearing, equilibrium, smell and taste in patients with chronic brucellosis. *Przeg Epid Rok (Pol)* 1975; 29: 207-213.
16. Cellillo C, Gotuzzo E. Brucellosis. Schlossberg D (editor). *Current Therapy of Infectious Diseases*. 2nd edition, St. Louis: Mosby, 2001: 471-474.
17. Hall WH, Khan MY. Brucellosis. Hoeprich PD, Jordan MC (editors). *Infectious Diseases*. 4th edition, Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989: 1282-1288.
18. Murray PR, Drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH (editors). *Medical Microbiology*. 1st edition, USA: Wolfe Medical Publications Ltd, 1990: 155-156.

19. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM (editors). Zinseer Microbiology. 19th edition, USA: Appleton and Lange Inc., 1988: 514-518.
20. Bilgehan H. Brucella. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 2. Baskı, İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1994: 157-168.
21. Christie AB (editor). Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice. 4th edition, Edinburg: Churchill Livingstone Inc., 1987: 1130-1158.
22. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. Emerg Infect Dis 1997; 3: 213-221.
23. Sonnenwirth AC, Jarett L (editors). Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. 8th edition, St Louis: CV Mosby Comp, 1980: 1941-1946.
24. Moyer NP, Holcomb LA, Hausler WJ, Jr. Brucella. Ballows A, Hausler WJ, Jr, Herrmann KL, et al (editors). Manual of Clinical Microbiology. 3th edition, Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1991: 457-462.
25. Crosby E, Liosa L, Miro Queseda M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. J Infect Dis 1984; 150: 419-424.
26. Kaynar T. Eskişehir Yöresinde Brusellozis'e Bağlı İşitme Kayıplarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 1996.
27. Felek S. Bruselloz'un ELISA İle Tanısı Ve Diğer Serolojik Yöntemlerle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 1992.

28. Kalkan A, Felek S, Akbulut A, Papila Ç, Demirdağ K, Kılıç SS. Bruselloz için risk taşıyan kişilerde mesleklerinde çalışma süresinin brucella seropozitifliği ve aglütinasyon titresi üzerine etkisi. *Flora* 1998; 3: 107-112.
29. Altay G, Ata H, Gemici M, Demiröz N, Bayraktar M. Ankara'nın Oltan köyünde brucellosis salgını. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1980; 14: 33-41.
30. Bumin AM. Bruselloz'un serolojik tanısında Rose Bengal testinin önemi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 1988; 45: 1-7.
31. Akgün S, Erçelen O, Ünver S, Egemen A, Uysal S. Brusella spot testi kırsal alanda uygulanabilirliğinin saptanması. II. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Özet Kitabı, 1990: 6.
32. Karaömerlioğlu O. Karataş bölgesindeki farklı risk gruplarında brucella antikor seviyelerinin araştırılması. II. Halk Sağlığı Günleri "Çocuk Sağlığı" Kongresi Özet Kitabı, 1991: 26.
33. Karakartal G. Brusellozdan korunmak için alınması gereken önlemler. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı, 1987: 186-190.
34. Zhan Y, Liu Z, Cheers C. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 contribute to resistance to the intracellular bacterium *Brucella abortus* by different mechanisms. *Infect Immun* 1996; 64: 2782-2786.
35. Zhan Y, Kelso A, Cheers C. Differential activation of *Brucella*-reactive CD4⁺ T cells by *Brucella* infection or immunization with antigenic extracts. *Infect Immun* 1995; 63: 969-975.
36. al-Bunyan MA. Pathology of neurobrucellosis. *Ann Saudi Med* 1989; 9: 223-224.

37. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Le Clerc JL, Zech F, Thys JP. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Infect Dis* 1990; 12: 740-744.
38. Memish Z, Mah MW, al-Mahmoud S, al-Shaalan M, Khan MY. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect* 2000; 40: 59-63.
39. Ayaz C, Arıtürk S, Hoşoğlu S, Murt F. Multiple komplikasyonla seyreden üç bruselloz vakası. *Dicle Tıp Bülteni* 1991; 18: 121-125.
40. Özer S, Oltan N, Genç S. Bruselloz: 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1998; 11: 82-84.
41. Jayakumar RV, al-Aska AK, Subesinghe N, Wright SG. Unusual presentation of culture positive brucellosis. *Postgrad Med J* 1988; 64: 118-120.
42. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1440-1449.
43. Berrocal A, Gotuzzo E, Calvo A, Carrillo C, Castaneda O, Alarcon GS. Sternoclavicular brucellar arthritis: a report of 7 cases and a review of the literature. *J Rheumatol* 1993; 20: 1184-1186.
44. Handal G, Compte ML. Brucellosis: a treatable cause of monoarthritis. *Clin Orthop* 1982; 168: 211-213.
45. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1995; 8: 13-16.

46. Yaquub BA, Kabiraj MM, Shamena A, al-Bunyan M, Daif A, Tahan A. Diagnostic role of brain-stem auditory evoked potentials in neurobrucellosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84: 549-552.
47. Omar FZ, Zuberi S, Minns RA. Neurobrucellosis in childhood: six new cases and a review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 762-765.
48. Bashir R, Al-Kawi MZ, Harder EJ, Jinkins J. Nervous system brucellosis: diagnosis and treatment. *Neurology* 1985; 35: 1576-1581.
49. Lubani MM, Dudin KI, Araj GF, Manandhar DS, Rashid FY. Neurobrucellosis in children. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 79-82.
50. Hackmon R, Bar-David J, Bashiri A, Mazor M. Brucellosis in pregnancy. *Harefuah* 1998; 135: 3-7.
51. Makhseed M, harouny A, Araj G, Moussa MA, Sharma P. Obsetric and gynecologic implication of brucellosis in Kuwait. *J Perinatol* 1998; 18: 196-198.
52. al-Kasab S, al-Fagih M, al-Rasheed A, Khan B, Bitar I, Shahed M, et al. Management of brucella endocarditis with aortic root abscess. *Chest* 1990; 98: 1532-1534.
53. Schussler JM, Fenves AZ, Sutker WL. Intermittent fever and pancytopenia in a young mexican man. *South Med J* 1997; 90: 1037-1039.
54. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1172-1177.
55. Kılıç SS, Felek S, Akbulut A, Kocabay K. A prospective review of 82 cases of acute brucellosis. *İnfeksiyon Dergisi* 1992; 6: 275-277.

56. al-Eissa YA, Kambal AM, al-Nasser MN, al-Habib SA, al-Fawaz IM, al-Zamil FA. Childhood brucellosis: a study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 74-79.
57. al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG. Neurobrucellosis: Clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 1989; 39: 498-501.
58. Beyazıt YA, Namıduru M, Beyazıt N, Özer E, Kanlıkama M. Hearing status in brucellosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 97-100.
59. Hunter SB, Bibb WF, Shih CN, Kaufmann AF, Mitchell JR, McKinney RM. Enzyme-linked immunosorbent assay with major outer membrane proteins of brucella melitensis to measure immune response to brucella species. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 566-572.
60. Gotuzzo E, Carillo C, Guerra J. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis-the value of bone marrow cultur. *J Infect Dis* 1986; 153: 122-125.
61. Parratt D, Nielsen KH, White RG. Radioimmunoassay of IgM, IgG, and IgA brucella antibodies. *Lancet* 1977; 1: 1075-1078.
62. al-Sekait MA. Seroepidemiological survey of brucellosis antibodies in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 1999; 19: 219-222.
63. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Spesific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131-140.
64. Kalkan A, Bulut V, Bulut S, Berilgen MS, Müngen M. Nörobruselloz: olgu sunumu. *İnfeksiyon Dergisi* 2000; 14: 131-134.

65. al-Sibai MB, Halim MA, el-Shaker MM, Khan BA, Qadri SMH. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of brucella melitensis infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 150-152.
66. Lang R, Rubinstein E. Quinolones for the treatment of brucellosis. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 357-363.
67. Demirdağ K, Felek S, Kalkan A, Akbulut A, Kılıç S. Deneysel fare brusellozunun sağaltımında ampisilin, seftriakson, klaritromisin ve rifampisinin etkinliği. *ANKEM Dergisi* 1999; 13: 21-28.
68. Kaynar T, Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, Keçik C. Brusellozda işitme kaybının araştırılması. *Flora* 1998; 3: 187-191.
69. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 22-61.
70. Ginsberg IA, White TP. Otologic Disorders and Examination. Katz J (editor) *Handbook of Clinical Audiology*. 4th edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 6-24.
71. Auistin DF. Anatomy of the ear. Ballenger JJ. (editor). *Disease of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck*. 14th edition, Philadelphia: Lea-Febiger Publication, 1991: 922-947.
72. Abbas PJ. Physiology of the Auditory System. Cumming CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al (editors). *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2nd edition, St. Louis: Mosby Publication, 1993: 2566-2603.
73. Brenda L, Glen K, Coats M, Coats A.C. Physiology of te Auditory and Vestibular Systems. Ballenger JJ. (editor) *Disease of the Throat, Ear, Head and Neck*. 14th edition, Philadelphia: Lea-Febiger Publication. 1991: 948-1005.

74. Zimmerman RL. Neurologic Disorders and Examination. Katz J (editor) Handbook of Clinical Audiology. 4th edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 25-36.
75. Moller AR. Auditory neurophysiology. J Clin Neurophysiol 1994; 11:284-305.
76. Esmer N, Akiner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. Klinik Odyoloji. 1 Baskı, Ankara: Özışık Matbaacılık, 1995: 3-163.
77. Feldman AS, Grimes CT. Audiology. Ballenger JJ. (editor). Disease of the Nose. Throat, Ear, Head and Neck. 14th edition, Philadelphia: Lea-Febiger Publication, 1991: 1029-1051.
78. Çelik O, Şerbetçioğlu MB. Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Çelik O, (editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.1. Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002: 1-29.
79. Ardıç FN, Topuz B, Özüer MZ. Yüksek frekans işitme eşiği ölçümlerinde standardizasyon. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1998; 5:185-188.
80. Belgin E, Böke B, Gürsel B. Sekretuar otitis media'lı çocuklarda yüksek frekans odyometrisi bulguları. Hekimler Yayın Birliği KBB Dergisi 1994; 1: 110-112.
81. Yantis PA. Puretone Air-Conduction Threshold Testing. Katz J (editor) Handbook of Clinical Audiology. 4th edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 97-108.
82. Goldstein B, Shulman A, Kisiel D. Electrical high-frequency audiometry. Audiology 1987; 26: 321-331.

83. Tonndorf J, Kurman B. High frequency audiometry. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 576-582.
84. Stelmachowicz PG, Gorga PG. Auditory function tests. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA. et all, (editors). *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2nd edition, St. Louis: Mosby Publication, 1993: 2698-2717.
85. Böke B, Belgin E, Sözeri B, Hoşal İN. Otosklerozda yüksek frekans bulguları. XXIII. Ulusal Türk Otorinolarenoloji Kongresi Kitabı, 1995: 1117-1120.
86. Feghali JG, Bernstein NS. A new approach to serial monitoring ultra-high frequency hearing. *Laryngoscope* 1991;101: 825-829.
87. Humes L E. (1994). Psychoacoustic Considerations in Clinical Audiology. Katz J (editor) *Handbook of Clinical Audiology*. 4th edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 56-72.
88. Hall III. J W, Chandler D. (1994). Tympanometry in Clinical Audiology. Katz J (editor) *Handbook of Clinical Audiology*. 4th edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 283-289.
89. Paparella MM, Schachern PA. Sensorineural hearing loss in children-nongenetic. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL (editors). *Otolaryngology*. 3th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 1561-1578.
90. Snow JB, Telian SA. Sudden deafness. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL (editors). *Otolaryngology*. 3th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 1619-1628.
91. Brookhouser PE. Sensorineural hearing loss in children. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA. et all, (editors). *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2nd edition, St. Louis: Mosby Publication, 1993: 2698-2717.

92. Thomas R, Kameswaran M, Murugan V, Okafor BC. Clinical records. Sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1034-1036.
93. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1988; 36: 297-301.
94. Elidan J, Michel J, Gay I, Springer H. Ear involvement in human brucellosis. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 289-291.
95. Burns DK, Meyerhoff WL. Granulomatous disorders and related conditions of ear and temporal bone. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, et al (editors). *Otolaryngology*. 3th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991: 1529-1559.

VIII. EKLER

Ek 1: Hastalara uygulanan anket formu

A- Kimlik bilgileri

Adı-Soyadı	Yaşı	Cinsiyeti	Prt. No.	Mesleği	Adresi	Tlf. No

B-Anamnez bilgileri

- | | | |
|---|---|---|
| ☐ Ateş | ☐ Deri döküntüsü | ☐ Kas ağrısı |
| ☐ Gece terlemesi | ☐ Baş ağrısı | ☐ Bulantı-Kusma |
| ☐ Halsizlik | ☐ Bel ağrısı | ☐ İşitmede azalma |
| ☐ Artralji | ☐ Yorgunluk | ☐ Kulak çınlaması |
| ☐ Üşüme-titreme | ☐ Konstipasyon | ☐ Çiğ süt içme |
| ☐ Öksürük | ☐ İştahsızlık | ☐ Taze peynir yeme |
| ☐ Kilo kaybı | ☐ Karın ağrısı | ☐ Çiğ köfte yeme |
| ☐ Diğer | | |

1-Daha önce brucellozis tanı ve tedavisi almış mı?

☐ Hayır ☐ Evet

2-Daha önceden tespit edilmiş işitme kaybı var mı (tanı almış mı) ?

☐ Hayır ☐ Evet

3-Herhangi bir sistemik hastalığı var mı?

☐ Hayır ☐ Evet.....

4-Ototoksik ilaç kullanmış mı?

☐ Hayır ☐ Evet.....

5- Baş veya kulak travması geçirme öyküsü var mı?

() Hayır () Evet.....

6- Çalıştığı ortamda gürültü var mı?

() Hayır () Evet.....

7- Hasta erkek ise askerliğini hangi sınıfta yapmış ?.....

8- Avcılık, atıcılık gibi hobileri var mı?

() Hayır () Evet.....

9- Ailesinde işitme kaybı olan kimse var mı?

() Hayır () Evet.....

C- Muayene bulguları

Tarih	Ateş	Nabız	Karaciğer	Dalak	Traube	LAP	Diğer

D- Rutin laboratuvar bulguları

Tarih	Hb	Htc	Beyaz Küre	Sedim	CRP	RF	SGOT	SGPT	Periferik Yayma

E- Kan kültürü

() Üreme Yok () Üreme var.....

F- Serolojik bulgular

Tarih	2- Merkaptotanol Testi	Standart Tüp Aglütinasyon Testi

G – Verilen tedavi**H- Otoskopik muayene (KBB)**

Dış Kulak Yolu		Kulak Zarı		Rinne		Weber	
Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol

I-Odyolojik tetkikler

Testin Adı	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Standart Odyogram (250-8000 Hz)				
Yüksek Frekans Odyogram (10000-16000 Hz)				
Timpanogram				
Akustik Refleks				