



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR (suPAR) VE TİYOL
DİSÜLFİD HEMOASTAZİ DÜZEYLERİNİN BRUSELLOZ HASTALARIN
TAKİBİNDE KULLANIMI**

Dr. Hüsameddin ATAY
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR (suPAR) VE TİYOL
DİSÜLFİD HEMOASTAZİ DÜZEYLERİNİN BRUSELLOZ HASTALARIN
TAKİBİNDE KULLANIMI**

Dr. Hüsameddin ATAY
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK

VAN-2023

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
TTU-2022-10376 No'lu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanışı süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve hazırlık aşamasında büyük emeği olan, katkılarda bulunan ve desteklerini esirgemeyen tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Şaban İncecik hocama, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mahmut Sünnetçioğlu, Dr. Öğr. Üyesi Ali İrfan Baran, Dr. Öğr. Üyesi İrfan Binici hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitim süresince bana verdiği her türlü emek ve desteklerden ötürü değerli asistan arkadaşlarıma, dostluk ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hemşirelerimize ve diğer tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama, güçlü dileklerini hep arkamda hissettiğim abilerim ve ablalarıma teşekkür ederim.

ÖZET

ATAY, H, Soluble Ürokinaz Plazminojen Aktivatör ve Tiyol Disülfid Hemoastazı Düzeylerinin Bruselloz Hastaların Takibinde Kullanımı. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Van 2023.

Giriş ve Amaç: Bruselloz dünya çapında mevcut olan sistemik bir zoonotik hastalıktır. Hastalık, sığır, koyun, keçi, deve gibi hayvanlardan elde edilen gıdaların tüketilmesi ile insanları enfekte eden bir zoonozdur. Bakterinin önde gelen virülans faktörleri arasında fagolizozomların birleşmesini, miyeloperoksidaz salınımını ve TNF (Tümör Nekroz Faktör) salınımını engelleyen adenin ve guanin monofosfat sistemleri gösterilebilir. Süperoksit dismutaz enzimi, reaktif oksijen ara maddelerinin detoksifikasyonunu sağlar. Hastalığın takibinde ise akut faz reaktanlarından C-reaktif Protein (CRP), prokalsitonin gibi belirteçler kullanılmaktadır. SuPAR düzeyi enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar. Tiyol-disülfid dengesi oksidatif strese korunma, apoptozis, sinyal iletimi ve enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi ve hücreler arası haberleşme mekanizmalarında önemli rol oynar ve bu dengedeki bozuklukların birçok kronik enflamatuvar ve dejeneratif hastalığın patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada amacımız kategorilere ayrılmış bruselloz hastalarında suPAR, total tiyol ve native tiyol düzeylerini tespit etmek ve prokalsitonin ve CRP gibi belirteçler ile karşılaştırıp; morbidite tayinini ve diagnostik önemlerini araştırmaktır. Ayrıca takip, tedavi ve hastalığın prognozu hakkında öngörüye sahip olmayı amaçlamaktayız.

Gereç ve yöntem: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp merkezi etik kurulundan onay alındıktan sonra, servis veya poliklinikte takip edilen çalışma kriterlerimize uyan, brusella tanısı konan 58 hasta ve 30 tane sağlıklı grup çalışmaya dahil edilmiştir. Alınan kanlar suPAR, total tiyol ve native tiyol çalışmak üzere -80 derecede saklandı. Saklanan kanlar daha sonra biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar not edildi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubu'nun lenfosit, platelet, monosit, immünglobülin A ve prokalsitonin değerleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda suPAR, total tiyol, native tiyol değeri kontrol grubundan ($p<0.05$) anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca vaka grubunda beyaz küre, nötrofil ve hemoglobin değeri kontrol grubundan ($p<0.05$) anlamlı olarak daha düşüktü. Vaka grubunda C-Reaktif protein (CRP), sedimentasyon, ferritin, Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) değeri kontrol grubundan ($p<0.05$) anlamlı olarak daha yüksekti. Kan kültürü üremesi olan grupta prokalsitonin değeri kan kültürü üremesi olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Akut ve subakut grubunda CRP, ALT, AST değerleri kronik grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda bruselloz hastalarında; vaka-kontrol grupları, klinik alt gruplar ve kültür pozitif-kültür negatif gruplar arasında suPAR, total tiyol ve native tiyol değerleri karşılaştırılmıştır. Literatür çalışmalarına benzer şekilde bizim yapmış olduğumuz çalışmada; total tiyol seviyeleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p=0,001$). Benzer şekilde native tiyol seviyeleri de vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p=0,026$). Bu sonuca göre; brusella hastalarında tiyol disülfid homeostazı parametrelerinin serumda seviyelerinin düştüğü ve hastaların tanısında ve hasta izleminde serumda total tiyol ve native tiyol değerinin ölçülmesinin yararlı olacağını söyleyebiliriz. Alt grup analizlerine baktığımızda; akut, subakut ve kronik gruplarda total tiyol ve native tiyol seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca kültür pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında da gruplarda total tiyol ve native tiyol seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kültür üremesi olan ve olmayan alt gruplarda bu moleküllerin tanı ve takip açısından olası değerlerini belirlemek açısından total tiyol ve native tiyol'le yapılabilecek daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmanın aksine suPAR düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p <0,001$). Akut, subakut ve kronik klinik formlar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,291$). Alt grup analizinde de benzer şekilde, kültür üremesi olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,247$). Kültür üremesi olan ve olmayan grupta ve klinik formlar arasında suPAR'ın klinik tanı ve takipteki değerini saptamak açısından, olası daha yüksek sayıda hasta, kontrol grubu ile yapılabilecek ve daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Brusella, suPAR, Total Tiyol, Native Tiyol, Morbidite ve Mortalite Tayini.

ABSTRACT

ATAY, H, Use of Soluble Urokinase Plasminogen Activator and Thiol Disulfide Hemoastasis Levels in the Follow-Up of Brucellosis Patients. Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Master Thesis. Van 2023.

Introduction and Aim: Brucellosis is a systemic zoonotic disease present worldwide. The disease is a zoonosis that infects humans by consuming food obtained from animals such as cattle, sheep, goats, and camels. Among the leading virulence factors of bacteria, adenine and guanine monophosphate systems, which inhibit the assembly of phagolysosomes, myeloperoxidase secretion and TNF secretion, can be shown. Superoxide dismutase enzyme detoxifies reactive oxygen intermediates. In the follow-up of the disease, markers such as C-reactive Protein (CRP), procalcitonin, which are acute phase reactants, are used. SuPAR level increases in inflammatory and infectious diseases. Thiol-disulfide balance plays an important role in protection from oxidative stress, apoptosis, regulation of signal transduction and enzymatic activities, and cellular communication mechanisms, and disturbances in this balance are thought to play a role in the pathogenesis of many chronic inflammatory and degenerative diseases. In this study, our aim is to determine suPAR, total thiol and native thiol levels in categorized brucellosis patients and compare them with markers such as procalcitonin and CRP; To investigate the determination of morbidity and its diagnostic importance. In addition, we aim to have a prediction about the follow-up, treatment and prognosis of the disease.

Materials and Method: After obtaining approval from the ethics committee of Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center, 58 patients diagnosed with brucella and 30 healthy groups who met our study criteria followed in the service or outpatient clinic were included in the study. The blood taken was stored at -80 degrees to study suPAR, total thiol and native thiol. The stored blood was then studied in the biochemistry laboratory with the ELISA method and the results were noted.

Findings: The lymphocyte, platelet, monocytes, immunoglobulin A and procalcitonin values of the case and control groups did not differ significantly ($p>0.05$). The suPAR, total thiol and native thiol values in the case group were significantly lower than the control group ($p<0.05$). In addition, white blood cell, neutrophil and hemoglobin values in the case group were significantly lower than the control group ($p<0.05$). C-Reactive protein (CRP), sedimentation, ferritin, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) values were significantly higher in the case group than in the control group ($p<0.05$). The procalcitonin value in the group with blood culture growth was significantly ($p<0.05$) higher than the group without blood culture growth. CRP, ALT, AST values in the acute and subacute groups were significantly ($p<0.05$) higher than the chronic group.

Discussion and Conclusion: In our study, in patients with brucellosis; suPAR, total thiol and native thiol values were compared between case-control groups, clinical subgroups and culture positive-culture negative groups. Similar to the literature studies, in our study; total thiol levels were significantly decreased in the case group compared to the control group ($p=0.001$). Similarly, native thiol levels were significantly decreased in the case group compared to the control group ($p=0.026$). According to this result; We can say that the serum levels of thiol disulfide homeostasis parameters decrease in brucella patients and it will be useful to measure the total thiol and native thiol values in the serum in the diagnosis and follow-up of the patients. When we look at the subgroup analyzes; There was no significant difference between total thiol and native thiol levels in acute, subacute and chronic groups. In addition, when culture positive and negative groups were compared, no significant difference was found between total thiol and native thiol levels in the groups. In order to determine the possible values of these molecules in terms of diagnosis and follow-up in subgroups with and without culture growth, there is a need for more extensive studies that can be done with total thiol and native thiol. In our study, contrary to many studies in the literature, suPAR levels were found to be significantly lower in the case group than in the control group ($p<0.001$). No significant difference was observed between acute, subacute and chronic clinical forms ($p=0.291$). Similarly, no significant difference was observed between the groups with and without culture growth in the subgroup analysis ($p=0.247$). In order to determine the value of suPAR in clinical diagnosis and follow-up, in the group with and without culture growth and between clinical forms, larger studies with a possible higher number of patients and control groups are needed.

Keywords: Brucella, suPAR, Total Tiyol, Native Tiyol, Determination of Morbidity and Mortality.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLolar LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları.....	4
2.3. Bakteriyolojik Özellikler.....	7
2.3.1. Bakterinin özellikleri	7
2.4.2. Mikrobiyolojik özellikler.....	9
2.4.2.1. Kültür özellikleri	10
2.4.2.2. Genetik	10
2.4.2.3. Antijenik yapı.....	11
2.4.2.4. Antibiyotik duyarlılığı ve direnç	11
2.5. Patogenez, İmmünite	12
2.5.1. Patogenez	12
2.5.2. İmmünite.....	13
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.6.1. Subklinik form	15
2.6.2. Akut form.....	15
2.6.3. Subakut form.....	15
2.6.4. Kronik form	15
2.6.5. Relaps ve reenfeksiyon.....	16
2.7. Komplikasyonlar	16
2.7.1. İskelet ve kas tutulumu	17
2.7.2. Gastrointestinal ve hepatobilyer sistem tutulumu	17
2.7.3. Hematolojik tutulum.....	18

2.7.4. Santral sinir sistemi tutulumu	18
2.7.5. Kardiyovasküler sistem tutulumu	19
2.7.6. Solunum sistemi tutulumu	19
2.7.7. Genitoüriner sistem tutulumu	20
2.7.8. Cilt, göz ve kulak tutulumu.....	20
2.8. Tanı	21
2.8.1. Direkt tanı yöntemleri.....	21
2.8.1.1. Kültür.....	21
2.8.1.2. Moleküler testler	22
2.8.2. İndirek tanı yöntemleri (serolojik testler)	22
2.8.2.1. Rose bengal testi	22
2.8.2.2. Spot test	23
2.8.2.3. Brucellergen deri testi	23
2.8.2.4. Standart tüp aglütinasyon testi (STA) (Wright aglütinasyon testi)	23
2.8.2.5. Diamino 6,9 etoxy acridin (Rivanol) ve 2-merkaptanollü (2-ME) aglütinasyon testi	24
2.8.2.6. Coombs testi	24
2.8.2.7. Kompleman fiksasyon testi.....	25
2.8.2.8. İmmunfloresan test.....	25
2.8.2.9. Floresans polarizasyon testi.....	25
2.8.2.10. ELISA.....	26
2.8.2.11. Brusella dipstick testi	26
2.8.2.12. Brucellacapt testi.....	26
2.8.3. Yardımcı tanı yöntemleri.....	27
2.8.3.1. Radyolojik görüntüleme	27
2.9. Ayırıcı Tanı	27
2.10. Tedavi.....	28
2.10.1. Çocuklarda Bruselloz Tedavisi	29
2.10.2. Gebelerde bruselloz tedavisi	29
2.10.3. Spesifik komplikasyonlarda tedavi	29
2.10.3.1. Spondilit.....	29
2.10.3.2. Nörobruselloz.....	30
2.10.3.3. Endokardit.....	30

2.11. suPAR (Soluble Ürokinaz Plasminojen Aktivatör Reseptörü)	31
2.12. Tiýol Disülfid Dengesi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Planı.....	35
3.2. Hasta Seçimi.....	35
3.3. Yöntem.....	36
3.4. İstatiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	58
EKLER	65
Ek 1. Etik Kurul Raporu	65
Ek 2. Tez Orijinallik Raporu.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

2-ME	: 2-Merkaptoetanol
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMDT	: Antimikrobiyal Direnç Testi
AST	: Aspartat aminotransferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBC	: Tam Kan Sayımı
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
CRP	: C-Reaktif Protein
CT	: Coombs Testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
ELİZA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ER	: Endoplazmik Retikulum
FRDA	: Friedreich Ataksisi
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IRF-1	: İnterferon düzenleyici faktörler
LAMP	: Loop-Mediated Isothermal Amplification
LPS	: Lipopolisakarit
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
STA	: Standart Tüp Aglütinasyon Testi
SuPAR	: Çözünür Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü
TAC	: Total Antioksidan Kapasite

TMP/SMZ	: Trimetoprim/Sulfametaksazol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Küre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Bruselloz İnsidansının Dünya Üzerindeki Dağılımı	5
Şekil 2.	Bruselloz İnsidans Haritası, Türkiye, 2017	6
Şekil 3.	Upar Yapısının Şematik Gösterimi, Bölünme Mekanizması ve suPAR Oluşumu	32
Şekil 4.	Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Ortalama Yaş, suPAR, Total Tiyol, Native Tiyol, Beyaz Küre, Nötrofil Değerlerinin Grafik Gösterimi ve Kıyaslaması.....	45
Şekil 5.	Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Ortalama Hemoglobin (HB), ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), CRP (C-Reaktif Protein), Sedimentasyon, Ferritin Değerlerinin Grafik Gösterimi ve Kıyaslaması.....	46
Şekil 6.	Klinik Alt Gruplar Arasında Ortalama ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), CRP (C-Reaktif Protein) Değerlerinin Grafik Gösterimi ve Kıyaslaması	48

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Bruselloz Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite, Mortalite Hızları, 2008-2017	6
Tablo 2.	İnsanda Enfeksiyon Yapan Brusella Suşlarını Ayıran Özellikler	9
Tablo 3.	Olguların Yaş, Cinsiyet, Yaşadığı Bölge, Meslek, Hayvancılık Faaliyeti ve Başvuru Ayına Göre Sınıflandırılması	38
Tablo 3.	Olguların Yaş, Cinsiyet, Yaşadığı Bölge, Meslek, Hayvancılık Faaliyeti ve Başvuru Ayına Göre Sınıflandırılması (devamı).....	39
Tablo 4.	Olguların Semptom, Olası Bulaş Yolu, Komorbid Hastalık, Kan Kültürü ve Klinik Evrelerine Göre Sınıflandırılması	40
Tablo 5.	Olguların Laboratuvar Bulguları ve Yatış Bilgileri.....	41
Tablo 6.	Olguların İnterquartile Range (IQR) Sonuçlarına Göre Laboratuvar Bulguları	41
Tablo 7.	Olguların Semptom, Eşlik Eden Tutulumlarına Göre Sınıflandırılması	42
Tablo 8.	Olguların Bildirim, Relaps, Poliklinik Başvuruları ve Fizik Muayene Bulgularına Göre Sınıflandırılması	43
Tablo 9.	Olguların Görüntüleme Bulgularına Göre Sınıflandırılması	44
Tablo 10.	Olguların Tedavi Rejimleri ve Yan Etkilere Göre Sınıflandırılması.....	44
Tablo 11.	Olguların Yaş Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularının Vaka-Kontrol Grubu Kıyaslaması	45
Tablo 12.	Olguların Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularının Kan Kültürü Pozitif-Negatif Grupları Arasındaki Kıyaslaması	47
Tablo 13.	Olguların Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularının Klinik Alt Gruplarda Kıyaslaması	47
Tablo 14.	Olguların Klinik Alt Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslaması	48
Tablo 15.	Olguların Klinik Alt Gruplarının Diğer Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslaması	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz dünya çapında mevcut olan sistemik bir zoonotik hastalıktır. Hastalık bazı sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde hala endemik olmaya devam etmektedir ve esas olarak pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketilmesiyle bulaşmaktadır. Hastalık klinik olarak akut veya sinsi ilerlediğinden yıkıcı ekonomik kayıplara neden olur. Günümüzde de yaygın olarak insanları etkileyen en yaygın zoonozlardan biri olmaya devam ediyor. Hastalık birçok hastalığı taklit eder ve bu teşhiste güçlükler neden olur (1). Dünyada yılda bildirilen yarım milyon insan bruselloz vakası vardır. Bununla birlikte, gerçek insidansın yılda 5.000.000 ila 12.500.000 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir. Birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede hayvan popülasyonları üzerindeki sürveyans verilerinin eksik olduğu bilinmektedir (2). Özellikle endemik bir bölgede hayvanlara temas öyküsü ve/veya mesleki maruziyet gibi risk faktörleri varlığında ateş, gece terlemesi, halsizlik ve artralji ile kendini gösterir ve bu semptom veya bulguların varlığında brusellozdan şüphelenilmelidir. Ek semptomlar arasında kilo kaybı, artralji, bel ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, anoreksi, dispepsi, karın ağrısı, öksürük ve depresyon yer alır (3).

Klinik, asemptomatik enfeksiyondan ölüm ile sonuçlanabilecek ağır hastalık tablosuna kadar değişebilir ve neredeyse her organı etkileyen bulgular izlenebilmektedir. Bu nedenle bruselloz, birçok tıp uzmanının dahil olduğu çeşitli klinik tabloların ayırıcı tanısında sıklıkla yer almaktadır (4). Brusella türleri makrofajlar içerisinde yaşayan, hareketsiz, gram negatif fakültatif intrasellüler bakterilerdir. Brusella türleri, immün sistemin savunma elemanları olan fagositer makrofajları enfekte ettiği gibi diğer fagositer olmayan hücreleri de enfekte eder ve brusella bakterilerinin klasik virülans faktörleri yoktur. Brusella türleri konak savunmasından kaçınmak, konak hücrelerine penetre olmak ve intrasellüler işleyişi değiştirmek için farklı mekanizmalar kullanırlar ve sonrasında diğer hücreleri enfekte etmek üzere yayılırlar (5). Brusella türleri intrasellüler bakteriler olduklarından, sıklıkla nüks görülmektedir. Klinik olarak subklinik, akut, subakut veya kronik enfeksiyon olarak seyreder ve klinik alt grupların dağılım oranları tedavi başarısızlığı veya hiperendemisite ile değişebilmektedir (6). Hastalığın teşhisinde pek çok zorluk mevcuttur ve bu durum tedavi için de geçerlidir. Etkili antibiyoterapiye rağmen brusellozda relaps oranları %10'lara kadar çıkmaktadır. Relaps genelde tedavi bitiminden

sonra 6 ay içinde gelişmektedir. Yaban hayatında ve tarım hayvanlarında hastalığın kontrolü veya yok edilmesi, insan popülasyonlarında hastalığın kontrolü için bir ön koşuldur (2,7). Bruselloz tanısında en yaygın kullanılan yöntem standart tüp aglütinasyon testidir. Hastalığın takibinde ise akut faz reaktanlarından C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin gibi belirteçler kullanılmaktadır. SuPAR düzeyi enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar. Pürülan menenjit, pnömokoksik pnömoni ve tüberküloz hastalığında sağkalımı öngörebilir. HIV-1 (Human İmmunodeficiency Virus-1) enfeksiyonunun ilerlemiş hastalık durumu ile suPAR seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (8). Tiyol-disülfid dengesi oksidatif strese korunma, apoptozis, sinyal iletimi ve enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi ve hücreler arası haberleşme mekanizmalarında önemli rol oynar ve bu dengedeki bozuklukların birçok kronik enflamatuvar ve dejeneratif hastalığın patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir (9).

Bu çalışmada amacımız kategorilere ayrılmış bruselloz hastalarında suPAR, total tiyol ve native tiyol düzeylerini tespit etmek ve prokalsitonin ve CRP gibi belirteçler ile karşılaştırıp; morbidite tayinini ve diagnostik önemlerini araştırmaktır. Ayrıca takip, tedavi ve hastalığın prognozu hakkında öngörüye sahip olmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Bruselloz, çiftlik hayvanlarını ve insanları etkileyen ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan dünya çapındaki en yaygın zoonozlardan biridir. Brusella türleri yüksek bulaştırıcılıkları, insan ve hayvan sağlığı üzerindeki etkileri nedeniyle ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırılmaları nedeniyle de ilgi odağıdır (10). Endemik bölgelerde ateş, halsizlik, terleme, artralji ile başvuran hastalarda ön planda düşünülmesi gereken bruselloz; zor teşhisi, nüks etme eğilimi ve komplikasyonları nedeniyle dünyadaki önemli bir sağlık sorunudur (11).

2.2. Tarihçe

Bruselloz'a dair ilk kanıtlar 2.4 ile 2.8 milyon yıllık olduğu düşünülen bir hominidde (*Australopithecus africanus*) iskelet lezyonları ile gözlenmiştir ve lomber 4. ve 5. vertebralardaki litik lezyonların makroskobik, mikroskobik ve radyolojik görünümünün brusellozun tüm iskeletsel özellikleri ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Bruselloz tarihi, brusella türlerinin izolasyonu ile başlamamıştır (12). Brusella enfeksiyonları için “Malta Humması”, “Akdeniz Humması”, “Kırım Ateşi”, “Ondulan Ateş” ve “Bang hastalığı” gibi farklı isimler kullanılmaktadır. Hastalık, 1940 tarihinden günümüze “Bruselloz” ismi ile anılmıştır.

Bruselloz hastalığının ilk doğru tanımlanması 1861’de bir hariciye hekimi olan Marston tarafından Malta adasındaki İngiltere’li askerlerde “farklı bir ateş nedeni” saptanmasıyla yapıldı. Etken ise, 25 yıl sonra, cerrah olan David Bruce tarafından 1886 ve 1887 yılları arasında “Malta Humması” nedeniyle ölen hastaların dalak pulpasından izole edilerek *Micrococcus* (daha sonra Brusella) *melitensis* olarak isimlendirilmiştir. 1895 yılında veteriner hekim olan Bang, sığırlarda düşüğe sebep olan bu bakterinin, *Bacillus abortus* olarak adlandırdığı küçük bir basil olduğunu kanıtladı. 1914’te Traum ölü doğan domuzlardan *Bacterium abortus suis* adını verdiği bakteriyi izole etti. 1953’te Van Drimellen koyunlardan *B. ovis*’i; 1957’de Stoenner ve Lackman denek olarak kullandığı sıçanlardan *B. neotomae*’yi; 1968’de Carmichael ve Bruner denek olarak

kullanılan köpeklerden *B. canis*'i; 1994'te Ewalt ve Ross deniz canlılarından *B. pinnipidae* ve *B. cetaceae*'yi izole etti. Yunus balıkları ve foklardan izole edilenler *B. pinnipidae* (daha sonra *B. pinnipedialis*), balinalardan izole edilenler *B. cetaceae* (daha sonra *B. ceti*) olarak isimlendirildi. Daha sonra 2008 yılında hayvanlardan *B. microti* izole edilmiştir (13). Ülkemizde insanlarda ilk bruselloz vakası, 1915 yılında Dr. Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın tarafından bir askerde saptanmıştır. Sığırlardan ilk izolasyon 1931-1932 yıllarında, koyunlardan ilk izolasyon ise 1944 yılında yapıldı. İnsan ve hayvanlarda bruselloz tanısında serolojik yöntemlerin kullanımı ise, ilk defa Said Bilal Golem tarafından 1943 yılında başlamıştır. Ülkemizde *B. abortus* enfeksiyonuna ait ilk insan vakasının tanısının 1932'de konulduğu bildirildi (14).

2.3. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

Bruselloz, brucella cinsi bakterilerin sebep olduğu, en sık görülen zoonotik (hayvanlardan insanlara bulaşan ve hem hayvanlarda hem insanlarda benzer klinik bulgularla seyreden hastalık) hastalıkların başında gelir. Hayvan teması, tüm olgularda doğrudan ya da dolaylı olarak mevcuttur. Özellikle Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye ve Kuzey Afrika ülkelerinin yer aldığı Akdeniz havzası ile Arap Yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yüksek oranda görülmektedir, bununla birlikte dünyanın her bölgesinde de görülebilmektedir. Tüm dünyada her yıl yarım milyon insidansı olduğu tahmin edilmektedir. İngiliz adası, Kuzey Avrupa ülkelerinin pek çoğunda, Avustralya gibi birçok kıta ülkesinde, Yeni Zelanda ve Kanada'da brusellozun eradikasyonu sağlanabilmiştir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100 000), 2004 yılında ise 18 408 olgu sayısı olarak bildirilmiştir (25.65/100 000). Bu artışın hastalık prevalansındaki gerçek artıştan çok, giderek artan bildirimler ve tanı koyma oranlarındaki artıştan kaynaklandığı da düşünülmektedir. Hastalığın en fazla görüldüğü bölgemiz Güneydoğu Anadolu Bölgesi iken, en az görüldüğü bölgemiz Karadeniz Bölgesidir (15). Dünya üzerinde hastalığın dağılımı ve bir yıl içindeki yeni olguların gösterildiği bruselloz insidans haritası Şekil 1'de görülmektedir. Koyu renkle gösterilen bölgelerde bruselloz insidansı yüksektir, endemik olmayan bölgeler açık renkle gösterilmiştir. Ülkemiz insidansın 50-500 arasında gösterildiği endemik gruptadır. Bu şekil Pappas ve ark.'nın yaptığı çalışmadan alınmıştır (16).

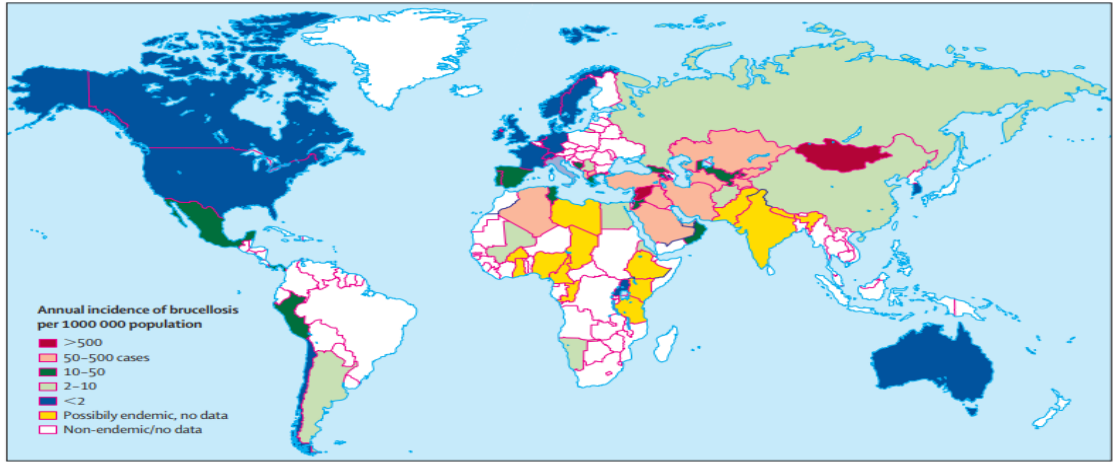


Figure 1: Worldwide incidence of human brucellosis

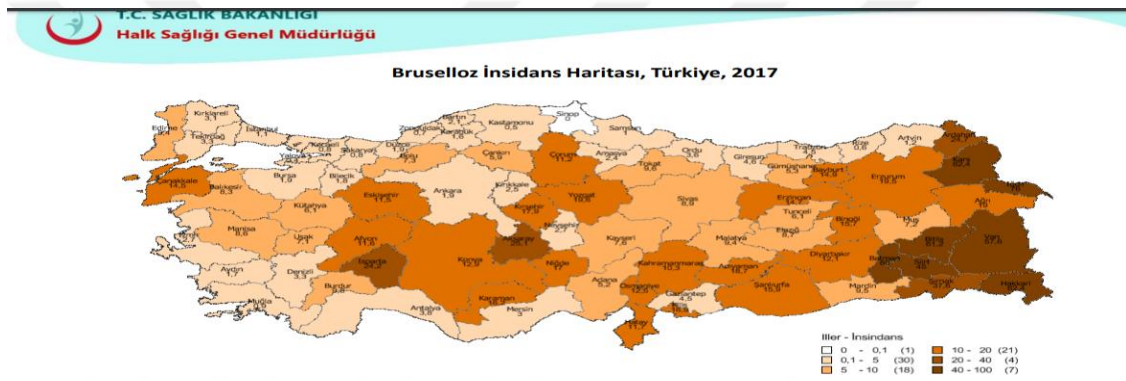
Şekil 1. Bruselloz İnsidansının Dünya Üzerindeki Dağılımı

Bruselloz ülkemiz gibi birçok gelişmekte olan ülkede ve özellikle Orta Anadolu bölgesinde önemli bir halk sağlığı sorunudur ancak eradikasyon programları sayesinde Orta Anadolu'da bruselloz seroprevalansı azalmaktadır. Türkiye'de bruselloz seroprevalansı %2 ile %6 arasındadır. Bazı yüksek riskli gruplarda ise bu oran %12,5'a kadar artabilmektedir. Ülkemizdeki bruselloz vakalarının çoğunu *B. melitensis* oluşturmaktadır ve dini nedenlerle domuz yetiştiriciliği yaygın olmadığı için *B. suis* vaka sayısı oldukça azdır (17). Türkiye hastalık açısından endemik bölgeler arasındadır. Brusellozun belirli bir bölge için endemik hale gelmesi, o bölgedeki hayvancılık faaliyetleri ile yakın bağlantılıdır. Ülkemizde özellikle Ankara çevresindeki, Konya çevresindeki, Güneydoğu Anadolu bölgesinin Diyarbakır ve Şanlıurfa şehirlerindeki hayvanlarda sık görülür. Hastalık bildirimlerinin düşük olması ve planlı alan çalışmalarının yetersizliği nedeniyle, brusellozun ülkemizdeki yıllık insidansı değişiklik göstermektedir (18). Sağlık Bakanlığı'nın ülkemizdeki zoonotik enfeksiyon hastalıklarının 2008-2017 yılları arasındaki bruselloz vaka sayılarının yıllara göre dağılımı, morbidite, mortalite hızları ve ölüm sayıları Tablo 1'de sunulmuştur. Artan nüfusa oranla yıllara göre vaka sayısı düşmekte ancak son 2 yılda hafif artışlar göze çarpmaktadır. Bruselloz hastalığı morbidite hızı yıllara göre azalmaktadır. Bruselloz hastalığına bağlı ölüm sadece 2008 yılında bildirilmiştir. Ülkemizdeki yeni vaka oranlarının incelendiği bruselloz insidans haritası Şekil 2'de gösterilmektedir. Ülkemizde insidansın yoğun olduğu bölgeler Doğu ve Güneydoğu bölgelerimizdir. Sırası ile Kars, Iğdır, Hakkari, Bitlis ve Van en yüksek insidansa sahip illerimiz olarak göze

çarpmaktadır. İnsidansın en az olduğu bölge ise Karadeniz bölgesidir. Bu veriler Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün bruselloz istatistik verilerinden alınmıştır (19).

Tablo 1. Bruselloz Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite, Mortalite Hızları,2008-2017

Yıllar	Nüfus	Vaka sayısı	Morbidite hızı	Ölüm sayısı	Mortalite hızı
2008	71.517.100	9818	13,73	1	0,01
2009	72.561.312	93.85	12,93	0	0,00
2010	73.722.988	7703	10,45	0	0,00
2011	74.724.269	7177	9,60	0	0,00
2012	75.627.384	6759	8,94	0	0,00
2013	76.667.864	7225	9,42	0	0,00
2014	77.695.904	4475	5,76	0	0,00
2015	78.741.053	4173	5,30	0	0,00
2016	79.814.871	5148	6,45	0	0,00
2017	80.810.525	6457	7,99	0	0,00



Şekil 2. Bruselloz İnsidans Haritası, Türkiye, 2017

Brusella bakterisi; genellikle hayvanlarla doğrudan temas yoluyla veya kontamine gıdaların tüketilmesiyle, insanları enfekte eder. Nadir de olsa insandan insana bulaşma, kan nakli ve kemik iliği naklinden sonra doğrulanmıştır. *Brusella*'nın anneden bebeğe bulaşma şekli henüz net olarak açıklanamamıştır ve neonatal bruselloz nadirdir. Az sayıda perinatal bruselloz vakası bildirilmiş olmasına rağmen, gebelik sırasında *brusella* enfeksiyonunun anne ve bebeğin morbiditesi üzerindeki etkileri henüz net değildir (20). *Brusella* bakteri türleri, 60°C'de 10 dakika ısıtılarak ortamdan uzaklaştırılır, etanol ve iyodoforlar ile dezenfekte edilebilirler. Etken ile kontamine olmuş süttten elde edilen ürünler çok sayıda canlı bakteri mikroorganizması barındırır ve insanlar için büyük bir bulaş kaynağıdır. İdrarda yaklaşık 1 hafta, su veya toprakta 70 gün, abort edilen fetüslerde 11 hafta, yoğurtta yaklaşık bir hafta canlı kalabilirler (21). Bruselloz hastalığı, önceleri aslında bir meslek hastalığı olarak görülmekteydi. Hijyen için gerekli olan koşulların sağlanamadığı gelişmekte olan ülkelerde, toplumun büyük çoğunluğunu etkisi altında bırakmasından dolayı mesleki hastalık tanımlamasından uzaklaşmıştır.

Sonrasında geniş kitleleri etkileyen bir enfeksiyon hastalığı haline gelmiştir (22). Bruselloz veterinerler, çiftçiler, mezbahane işçileri ve laboratuvar çalışanları için meslek hastalığıdır. Laboratuvar kaynaklı bruselloz, özellikle hastalığın endemik olduğu ve laboratuvar çalışmalarında uygun biyogüvenlik önlemlerinin alınmadığı ülkelerde önemli bir problem olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü, brucella risk grubunu III (üç) olarak belirlemiştir. Bu da laboratuvar ortamında bakteriye maruz kalanlar için riskin çok yüksek olduğu anlamını taşımaktadır. %2 insidans ile laboratuvar salgınları da bildirilmiştir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada laboratuvar kaynaklı bruselloz insidansı, risk altındaki sağlık personeline %18, her çalışma yılı başına %8 olarak belirlenmiştir. Laboratuvar çalışanlarına bulaşma; doğrudan temas, kesici delici alet yaralanmaları sonucu inokülasyon, göz, ağız ve buruna enfekte örneklerin sıçraması sonucu deri ve mukozaların kontaminasyonu ve inhalasyon yolu ile olmaktadır. Kontamine materyale maruziyet sonrası bruselloz gelişme oranı, bulaşın şekline ve enfekte materyaldeki bakteri miktarına göre değişmekle birlikte %30-100 olarak bildirilmiştir (23).

B. melitensis, insan brusellozunun dünya genelinde en sık bildirilen etkenidir. Koyun ve keçiler bakterinin asıl rezervuarlarıdır ancak bazı bölgelerde develer de hastalığın önemli rezervuarları olabilir. Koyun ve keçi gibi küçükbaş hayvancılığın ve sığır gibi büyük baş hayvancılığın beraber yapıldığı bölgelerde *B. melitensis* bulaştan sorumlu olabilmektedir. *Brucella* spp. laboratuvarla ilişkili en sık bildirilen bakteriyel enfeksiyondur (7,24). *B. abortus* daha sık olarak sığırlarda bulunmasına rağmen, bazı bölgelerde rezervuar hayvanları buffalo, çakal ve sırtlan olabilmektedir. *B. melitensis* ile oluşan enfeksiyonlar, *B. abortus* ile oluşan enfeksiyonlara oranla klinik olarak daha ciddi olma eğilimindedir (25).

2.3. Bakteriyolojik Özellikler

2.3.1. Bakterinin özellikleri

Brucella türleri; *Agrobacterium*, *Rickettsia*, *Rhodobacterium* ve *Rhizobium*’a benzer şekilde (bunlarla filogenetik ilişkisi de gösterilmiştir) *Proteobacterium*’ların α -2 alt ailesinde grubunda sınıflandırılan canlılardır. *Brucella* türleri patojenik yapıları ve konak seçimine göre *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae*

olmak üzere altı türde sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırma patojenite ve konakçı tercihindeki değişikliklere göre yapılmaktadır (26). Brusella bakterisi başlangıçta makrofajlar olmak üzere, fagositlerde çoğalabilen bir bakteri olarak tanımlanmıştır. Brusella hem profesyonel hem de profesyonel olmayan fagositik hücreleri, solunum dokusu, nöronlar, olmak üzere epitel hücreleri enfekte etme yeteneğine sahiptir. Ancak, bu fakültatif hücre içi patojenlerin konakçı hücrelerle nasıl etkileşime girdiğinin ayrıntıları henüz tam olarak belirlenememiştir (27).

Brusellozda hücre yüzeyindeki lipopolisakarit, ana virülans faktörü olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan yapısal çalışmalar, *B. suis* ve *B. abortus*'tan izole edilen çekirdek oligosakkaritte ve bu lipopolisakaritin O-antijeninde lipid A yapısını belirlenmesine olanak sağlamıştır. *B. melitensis*, insanları enfekte ettiği bilinen ve en sık tespit edilen brusella bakteri alt türüdür. Bu tür, virülansı en yüksek tür olup şiddetli akut hastalıkla bağlantılıdır. Organizma genellikle koyun ve keçileri enfekte eder ancak bakterinin köpek, sığır ve deve gibi diğer memelileri de konak olarak kullanma olasılığı vardır. Ortadoğu ülkelerinde, son zamanlarda sığır gibi büyükbaş hayvanlarda *B. melitensis*, en sık tür olarak tespit edilmeye başlanmıştır. *B. abortus* alt türü, insanları enfekte etme özelliği çok az olmasına rağmen, enfeksiyonun hala en sık nedenidir. *B. melitensis* ve *B. suis*'e bağlı enfeksiyona kıyasla klinik şiddeti daha azdır. *B. abortus*'un asıl kaynağı sığırlardır. *B. suis* enfeksiyonlarının sıklığı, *B. melitensis* ve *B. abortus*'a kıyasla daha nadirdir. Brusella'nın kaynak noktası ve patojenitesi biyovarlarına göre farklılıklar içerir. Biyovar 1, 2 domuzlar ile ilişkilidir, biyovar 2 ayrıca tavşanlarla bağlantılı bulunmuştur. Biyovar 2'nin diğer biyovarlara göre patojenitesi daha azdır. Biyovar 1 ve 3'ün ise yaptıkları hastalık tablosu daha şiddetlidir. Nadiren insanlarda hastalık oluşturan biyovar 4, Alaska ve kuzey Rusya'da geyikler ile bağlantılı bulunmuştur. İnsanlarda hastalık oluşturmadiğı kabul edilen biyovar ise, biyovar 5'tir. *B. canis*, özellikle köpeklerin yaygın enfeksiyonundan sorumludur ve insanlarda genelde enfeksiyon yapmaz (7,28). *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* suşlarını ayıran özellikler Tablo 2'de verilmiştir (23).

Tablo 2. İnsanda Enfeksiyon Yapan *Brusella* Suşlarını Ayıran Özellikler

Test	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. canis</i>
Bazik fuksin	dirençli	dirençli	duyarlı	duyarlı
Tiyonin	duyarlı	dirençli	dirençli	dirençli
Üre hidrolizi	>90 dk	>90 dk	<90dk	<90 dk
H ₂ S oluşumu	2-5 gün	yok	1-6 gün	yok
Tb fajı ile lizis	var	yok	yok	yok
CO ₂ gereksinimi	+/-	-	-	-

Not: Bu tablo Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M,Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* kitabından alınmıştır (23).

2.4.2. Mikrobiyolojik özellikler

Brusella türleri; gram negatif bakterilerdir. Bu bakteriler, fagositik hücreler içinde son konak olarak insanda çoğalabilen, fakültatif hücre içi kokobasillerdir. Konağı enfekte ettikten sonra, bu patojen retiküloendotelyal sistemin hücrelerinin içine sekestre olur. Hücre lizozomlarında bozulmayı ve öldürülmeyi önlemek için hücre içi trafiği değiştirir. Hücre içi ortamı uzun süreli hayatta kalma ve replikasyona izin verecek şekilde modüle eder. Sinyalleşme, gen regülasyonu ve transmembran taşımada yer alan bakteri ve proteinleri kaplayan lipopolisakkarit yapısı, *brusella* virülansında görev alan önemli bir faktördür (29). Üreme için gerekli olan enerji aminoasitlerle karbondihidratlardan elde edilir ve gerekli metabolizma oksidatif enerjidir. Özellikle ilk üreme için; tiamin, biotin, nikotinamid ve pantotenik asit içeren kompleks besiyerlerine gereksinim vardır (30).

Eritriol; keçilerin, ineklerin ve domuzların plasentalarında yer alır, abortusa yol açar. Bu molekül *brusella* tarafından kullanılan dört karbonlu bir şekerdir ve ayrıca eritritolün bakteri virülansında önemli bir rolü olduğu tahmin edilmektedir (31). Rough tipi suşlar, hücrelere daha fazla bağlanmasına rağmen virülansları genelde daha düşüktür. *B. canis* ve *B. ovis* türleri konağın immünütesine daha duyarlıdır ve doğal R formunda bulunurlar. Diğer patojenik bakterilerin aksine, *brusella* organizmalarında; tanımlanmış ekzotoksin, kapsül, fimbria, flagella, plazmitler, lizojenik fajlar, dirençli formlar, antijenik varyasyon veya endotoksik lipopolisakarit (LPS) gibi hiçbir klasik virülans faktörü yoktur (32).

2.4.2.1. Kültür zellikleri

Brusellozun tanısında kesin tanı yöntemi kültür olarak kabul edilir. Bruselloz semptomları ile başvuran olgularda, ateş eşlik edip etmemesine bakılmaksızın en az iki set kan kültürü alınması gerekmektedir. Doğru tanı için; hastalığın demografik ve epidemiyolojik özelliklerinin yanı sıra semptomların varlığı, serolojik testlerin sonuçları ve mikroorganizmanın kan ve/veya kemik iliğinden izolasyonundan faydalanılabilir. Literatürde yayınlanan birçok bruselloz olgusunda tanı için Standart Tp Aglütinasyon (STA) test sonucu ve Brusella spp. kültürlerinde üreme, beraber kullanılmıştır. Kan kültüründe üreme genelde 7-21 gün arasında sonuçlanır ancak %2 hastada 27 günden sonra kan kültür üremesi tespit edilebilir. Bakteri türlerinin üretilmesi için tam otomatize kan kültür sistemlerinden faydalanılmaktadır. Bakteri reme sinyalinin gelme süresi, kan numuneleri için 120 saat, kemik iliğı numuneleri için yaklaşık 168 saat civarındır (7,33). Kan kültür pozitifliğı brusellozda genel olarak %53-90 arasında değışmektedir. Bilinen geleneksel kültür yöntemlerinde genellikle kan kültürü pozitifliğini bekleme süresi 1 haftadır. Bu durum bruselloz için önerilmez. İnkübasyon süresi bazen uzun olabildiğı için 4 hafta beklenmesi önerilir (34).

2.4.2.2. Genetik

Brusella suşları iki kromozoma sahiptir ancak replikasyon orijinlerinin yeri bilinmemektedir. Brusella suşları; rrnA lokusunun diğerk iki lokustan biriyle rekombinasyonu yoluyla, biovar 3'nkiyle ilişkili tek kromozomlu bir atadan geliyorsa, orijinal oriC büyük kromozomda kalmıştır denilebilir ve sonuç olarak yeni bir replikasyon orijinininden bahsedilebilir (35). DNA hibridizasyon tekniğı, tür içindeki biyovarlar veya belirli bir biyovar içindeki suşlar arasındaki farklar sabit olmadığından epidemiyolojik çalışmalarda brusella türlerini birbirinden ayırt etmede yeterli değıldir, bu yüzden elektroforetik analiz ve restriksiyon endonükleaz analizi yöntemleri geliştirilmiştir ve bu yöntemler tür ayrımı amacıyla kullanılmaktadır (36).

2.4.2.3. Antijenik yapı

Brusella bakterilerinin ultrasantrifügasyon ya da dondurma-çözme ile hidrolizinden sonra, ortaya çıkan bileşimin filtrasyonu sonrası ayrıştırılan üst sıvı kısım, bağışlılık açısından duyarlı serum kısım immünelektroforez etkisine alındığında, yaklaşık yirmi adet antijen-antikor tepkimesinin mevcudiyeti söz konusu olur. Değişik suşlar ile kıyaslama yapılan çalışmalarda, bazı brusella antijenlerinin bütün tiplerde mevcut olduğu, türler arasında 'S' tipi içeren ve içermeyen somatik tip lipopolisakkarit (LPS) antijenlerinin önemli değişkenlik içerdiği ortaya çıkmıştır. Brusella'nın katmanlarına bakacak olursak; dış zarda fosfolipid-LPS-proteinleri, daha içerde sert peptidoglikan içeren kısım ve en içte sitoplazma membranı mevcuttur. Bazı türlerde yüzeyde L zarf antijeni vardır. L zarf B. abortus türünde sıklıkla bulunur. Bu zarf, bakterinin immün etkili serumlarla aglütinasyonunun önüne geçmektedir. Yüz derece sıcaklıkta 30 dakika ısı ile işlem yapıldığında özelliğini kaybeder. Diğer gram olumsuz bakterilerde olduğu gibi peptidoglikan tabakasının adjuvan görevi vardır ve konak savunma sistemleri yanıtında önemli rolü vardır. S-LPS yapısı; aglütinasyon reaksiyonları, kompleman birleşmesi reaksiyonları ve Rose-Bengal (RB) testinin pozitifleşmesinde görevli en önemli antijendir. NH ve poly B haptenleri de immündefüzyon testlerinde hastalıklı hayvanlar ile aşılanmışları birbirinden ayırmada önemlidir (37).

2.4.2.4. Antibiyotik duyarlılığı ve direnç

Tanısı konulmuş tüm brusella suşlarına Antimikrobiyal Direnç Testi (AMDT) yapılmasına gerek yoktur. Ancak biyoterörizm riski varsa, mortalite ile sonuçlanabilecek ciddi klinik tablolar ve nüks düşünüldüğünde Antimikrobiyal Direnç Testleri'nin uygulanması gerekir. Bu amaçla Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) seviyelerinin belirlenmesi için, Mikrodilüsyon veya Epsilometer testlerinden faydalanılabilir (38). Canlı zayıflatılmış Rev-1 aşısı, koyun ve keçilerde bruselloz için üretilmiş mevcut en iyi aşı olarak kabul edilir ve bu aşı suşunun streptomisine direncinin, rpsL gen bölgesinde bulunan 91. kodondaki (kodon 91: CCG yerine CTG) mutasyondan kaynaklandığı saptanmıştır (39).

2.5. Patogenez, İmmünite

2.5.1. Patogenez

Brusella türleri, kendine özgü mekanizmalarla hayatta kalma özelliğine sahip makrofajların içinde yaşayan fakültatif intrasellüler bakterilerdir. Konağın immün sisteminden kaçışı; makrofaj apoptozunun önlenmesi, Th1'e özgü bağışıklık yanıtının baskılanması ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) üretiminin bloke edilmesi gibi mekanizmalarla olur. Önde gelen virülans faktörleri arasında hücre membran yüzeyindeki lipopolisakkarit yapısı, VirB tip IV sekresyon sistemi (T4SS), ve siklik B-1,2 gluklan sistemi gösterilebilir. Ayrıca bakterinin diğer virülans faktörleri de; fagolizozomların birleşmesini, miyeloperoksidaz salınımını ve TNF salınımını engelleyen adenin ve guanin monofosfat sistemleridir. Süperoksit dismutaz enzimi, reaktif oksijen ara maddelerinin detoksifiyonunu sağlar. Üreaz enzimi ise, mideden geçerken B. abortus ve B. suis'i mide asidinden koruma görevini üstlenir (13). Enfeksiyonun ilk aşamalarında, brusella bakterileri hücrelerin erken fagositik kompartmanlarını hedef alır, buna karşılık konak hücresi ise, geç endozomu meydana getirir. Geç endozomun oluşması ile lizozom ve fagolizozom yapıları da oluşur. Fagositik olmayan hücrelerde, brusella bakterileri, çoğunlukla otofajik yolak ile Endoplazmik Retikulum (ER) yönlenir. Bu aşamada, brusella bakterileri, tip-1 transmembran glikoproteini olan lizozom ile ilişkili membran proteini 1 (LAMP-1) üzerinden ER ile bir araya gelir. Böylece brusella bakterileri fagozomdan korunmuş olur ve ER içinde hücresel fonksiyonlara etki etmeden çoğalabilirler (40). Brusella spp bakteri türlerinde toksin, fimbria ve kapsül gibi virülans faktörleri mevcut değildir. Bu organizmalar; konakçı savunma sisteminden korunmak, konak hücresine penetrasyon, lizozomal sindirimden kurtulmak, uzun süre hücre içinde yaşayıp, replikasyona izin vermek ve hücre içi ortamı değiştirmek için farklı mekanizmalara sahiptirler. Bakteriyel gen ekspresyonunu düzenlemek için protein fosforilasyonu yoluyla etki eden BvrR/BvrS sisteminin, hücreye tutunma ve penetrasyonunda önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. BvrR/BvrS sistemi, Omp25 (Omp3a olarak da bilinir) ve Omp22 (Omp3b) dahil olmak üzere çeşitli hücre yüzeyi protein ekspresyonunu sağlar. Değiştirilmiş yüzey proteini ekspresyonunun, bakterinin lizozomal yoldan kaçarken konakçı hücrelere bağlanmasına ve hücre penetrasyonuna izin verdiği sanılmaktadır. Lipopolisakkarid (LPS) yapısı; sadece O-

zincirinin etkisiyle değil, aynı zamanda çekirdeğinin ve lipid A'nın yapısı sayesinde de antimikrobiyal saldırılardan koruyan bir kalkan görevi üstlenir. Bakterinin PAMP'ları, bakteriyi immünreseptör tanınmadan saklayarak, konakçıyı bir patojenin varlığına karşı uyaran tehlike sinyallerinin bozulmasına sebep olur. LPS tarafından indüklenen düşük endotoksik aktivitelerinin, brucella'nın hücre içi hayatta kalmasında rol oynayan bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Brucella'nın kronikleşmesi ve konak hücrede kalıcılığı bu şekilde açıklanabilir. Bu sebeple lipopolisakkrid yapıları gelecekteki aşılar için hedef seçilebilecek virülans faktörleridir (29,41). Omp25 yapısını hedefleyen loop-mediated isothermal amplification (LAMP) tekniği kullanılarak yapılan brucella tahlili, duyarlılık ve güvenilirlik olarak PCR tekniğine göre 10 kat daha duyarlı bulunmuştur ve brucellozun hızlı tespitinde kullanılabilir (42). Biyokimyasal ve genetik yaklaşımlar henüz birkaç yeni virülans faktörü belirlemiştir. Tam bir genomun, brucella'nın biyolojisinin anlaşılmasında etkili bir destek olacağı düşünülmektedir. Brucella'nın metabolik yeteneğinin tam bir resmi; yeni taramalardaki (16M genomunun 3,25 milyon baz çiftli DNA sekansı hipotezleri gibi) genlerin virülanstaki rolünü anlamamıza yardımcı olacak ve yeni antibiyotikler için yeni hedefler belirlememize yardımcı olacaktır. Benzer şekilde, DNA aşılarında rasyonel aşı tasarımı için olası yeni hedefler belirlenecektir (43).

2.5.2. İmmünite

Brucellozda humoral tip immünitede cevap olarak İmmünglobülin M (IgM), İmmünglobülin G (IgG) ve İmmünglobülin A (IgA) tipi antikorlar mevcuttur. Akut enfeksiyonda önce IgM sınıfı antikorlar oluşur. İlk haftada oluşan antikorlar bu tiptir. IgG ve IgA tipi antikorlar, Coombs'lu ölçümlerde titreleri önemli immünoglobulinler olarak bilinirler. IgG tipi antikorlar hastalığın 14. gününden itibaren yükselirler. IgG antikor titresinin yüksek kalması veya tekrar artması relapsı düşündürür (44). Brucella'ya karşı gösterilen tipik konak bağışıklığı, diğer hücre içi bakterilerde olduğu gibi Th-1'e bağlı bir hücresel bağışıklık örneğidir. CD4 ve CD8 T hücreleri gibi aktive edilmiş T hücreleri, Th-1-tipi sitokinleri IFN- γ salınımını başlatırlar. IL-12 sitokini, enfeksiyonun erken evrelerinde Brucella bağışıklığında yer alan çok önemli doğal bağışıklık bileşenidir. Bağışıklık bileşenlerinin yokluğunun IRF-1 (İnterferon düzenleyici faktör-1) duyarlılığına katkıda bulunabileceği sanılmaktadır. IFN- γ , Brucella enfeksiyonunu

kontrol eden anahtar sitokin olma görevini üstlenmektedir. Bu sitokinin çeşitli işlevlerini İnterferon Düzenleyici Faktörler (IRF'ler) düzenler (45).

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Bruselloz, vücuttaki tüm organ ve sistemleri etkileyebilir. Önemli bir taklitçi olarak kabul edilir. Asemptomatik tablodan ölümcül tabloya kadar uzanan, geniş klinik spektrumları olan sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Farklı brusella türlerinin klinik prezentasyonları değişmekle birlikte; B. melitensis, B. abortus'a göre daha akut klinik tablolarla karşımıza çıkar (46). Brusellozun inkübasyon süresi genelde 1-3 hafta olup semptomlar genellikle spesifik değildir. Klasik formları akut, subakut, kronik ve subklinik formlar olmakla birlikte, bazı araştırmalarda metabruselloz ve brusella alerjisi kavramlarını da tanımlanmıştır (7,47). Bruselloz vücutta ateş, baş ağrısı, bel ağrısı, iştahsızlık, huzursuzluk ve terleme gibi spesifik olmayan semptomlar ile etkisini gösterir. Akut bir şekilde başlayabileceği gibi sinsi şekilde de başlayabilir ve 2-4 hafta içinde etkisini gösterir. Ondulan ateş paterni genelde tedavisi gecikmiş hastalarda ortaya çıkan bir durumdur. Semptomların ağırlığından bağımsız bir şekilde depresyon gözlenebilir, bazı hastalarda ağız kokusu değişikliği ve kötü kokulu terleme de gözlenebilir. Genelde hastalarda splenomegali (%51), osteoartiküler tutulum (%42), servikal lenfadenit (%31), hepatomegali (%25) gibi bulgular tespit edilmekte ve bu bulgular bölgelere göre değişkenlik gösterebilmektedir (48). Tüm organları tutabilmekle birlikte, geniş klinik prezentasyonlara sebep olabilmektedir. Bu sebeple, tüberküloz ve sifiliz gibi büyük taklitçilerden (great imitator) biri olarak kabul edilmektedir (4, 29,48). Brusella'nın laboratuvar tespiti ve tür ayrımı, büyük ölçüde kültürde üretme ve fenotipik karakterizasyonu ile yapılmaktadır. Bu süreç uzun ve yoğun emek gerektir. Bu sebeple, yüksek oranda laboratuvar kaynaklı enfeksiyon riski de oluşmaktadır. Brusella tanısı için birincil tarama testi olarak gram boyama, oksidaz ve üreaz testi yapılmalıdır. Ayrıca olası brusella izolatlarının doğrulanması için PCR testi güvenilir olarak kullanılabilir (49).

2.6.1. Subklinik form

Bazı hastalarda genellikle yapılabilecek kan testleri ile teşhis edilen hafif bir klinik tablo oluşur. Hafif bruselloz yaygınlığı fazladır, subklinik enfeksiyonun klinik enfeksiyona oranı 1:1 ila 12:1 gibi geniş bir aralıkta gözlenmektedir. Kronik bruselloz vakalarının büyük bir kısmı; ya ilk atağın eksik tedavisinden ya da kemik, karaciğer ya da dalaktaki fokal süpüratif hastalık tablolarının ağırlığından kaynaklanmaktadır (50).

2.6.2. Akut form

Akut bruselloz; ateş, baş ağrıları, kasları ve eklemleri tutan ağrı (genelde vakaların %60'ı), sıcak basması, erkeklerde testis ağrısı, ince raş (vakaların %5'ine kadar görülebilir) ile karakterize hastalık tablosudur. Ayrıca gastrointestinal sistemde gözlenen karın ağrısı, ishal, mide bulantısı, kusma, kabızlık, iştahsızlık da bu formda görülebilecek tablolardır. Akut faz ölümle, iyileşmeyle, subakut veya kronik bir forma geçişle neticelenebilir. Brusella tüm formlarda genel olarak olguların yaklaşık beşte birinde kan kültüründe izole edilebilir (47,51).

2.6.3. Subakut form

Genellikle uygunsuz tekli veya yanlış kombinasyonlu tedavi alan olgularda gözlenir. Bazen de bruselloz, subakut form başlangıçlı olabilir. Klinik tablo değişken olup, hasta hafif şikayetler ile başvurabilir ve klinik tablo lokalize kalabilir. Sebebi bilinmeyen ateş olgularında unutulmaması gereken bir klinik tablodur (52).

2.6.4. Kronik form

Hastalık semptomları 1 yıldan fazla devam ettiğinde kronik bruselloz sınıflandırması yapılır. Osteoartiküler sistem tutulumları, karaciğer hasarları, splenomegali ve renal semptomlar hastalığın bu evresinde gözlenebilir. Tedavi için seçilmiş güvenilir antibiyoterapi şarttır (53). Kronik seyirli vakaların yaklaşık %80-90'ı semptom göstermez ve bu yüzden tanı koymak oldukça zordur. Bu hastalar spesifik olmayan semptomları yüzünden ilerleyen muayeneleri esnasında anormal bulgular tespit edildiğinde ve bunların sebepleri araştırıldığında ortaya çıkarlar. Hasta başvurusunda

önde gelen semptomlar genelde halsizlik, yorgunluk, kızgınlık, uyku problemleri, emosyonel labilite ve baş ağrısı gibi kronik seyirli semptomlardır. Ateş hastaların yaklaşık dörtte birinde bazen de yarısında görülür (54).

2.6.5. Relaps ve reenfeksiyon

Tedavi bitiminden sonra semptomların yeniden ortaya çıkması veya yeni kan kültürü üremeleri nüks olarak tanımlanmıştır. Hastalık tablosundan genelde 3-6 ay sonra ortaya çıkar. Brusella türlerinin hücre içi makrofajlar içinde hayatta kalması, hem hastalığın dalgalı seyrinin hem de nüks etme eğiliminin asıl sebebidir. Tedavide belirgin hücre içi aktiviteye sahip sinerjik kombinasyonların kullanılması nüks oranını büyük oranda etkilemektedir. Bunlara rağmen, aynı tedaviden sonra neden bazı hastaların nüks edip bazılarının nüks etmediğini belirleyen etkenler henüz tam olarak belirlenememiştir. Antibiyoterapi durdurulduktan birkaç ay sonra tekrar şikayetlerin görülmesi relaps (nüks) ya da reenfeksiyonla ilişkilidir. Relaps hastaların yaklaşık %5'inde ortaya çıkar. Ortaya çıkması genelde virülen bir enfeksiyon veya travmatik bir olaydan sonra olur. Hastalarda gelişebilecek nüksün diğer bir sebebi ise, brusellanın granülomlarda ve süpüratif odaklarda mevcut olmasıdır (23,55).

2.7. Komplikasyonlar

Brusellozun akut kliniğinde komplikasyon oranı %1-30 civarında seyretmektedir ve hastalık her sistemi etkileyip lokalize klinikle karşımıza gelebilir. Örneğin ürogenital sistemi etkilenmiş olguların çoğu orşit kliniği ile başvurur ancak, testis apsesi ve prostatitte de etken bruselloz olabilir. Hatta endemik bölgelerde testis kitlesinin bile sebebi olarak araştırılmalıdır. Tedaviye erken başlanan olgularda komplikasyon yüzde birden azdır ancak iki ay tedavide gecikilen hastalarda bu yüzde oldukça fazladır (54,56). Bruselloz tüm organları etkileyebileceğinden oluşan klinik, hastalığa spesifik değildir. Olası komplikasyonları arasında iskelet, kardiyovasküler, pulmoner, abdominal, genitoüriner, merkezi sinir sistemi, hematolojik ve kutanöz komplikasyonlar gösterilebilir (57).

2.7.1. İskelet ve kas tutulumu

Kemik eklem tutulumu hastaların yaklaşık %20-85'inde görülür. Bazı çalışmalarda %58.8 ile %79.5 arasında osteoartiküler tutulum oranları saptanmıştır, ancak %9.3 ile %22.8 arasında saptanan çalışmalar da vardır. Çocuklar ve erişkinlerde osteoartiküler tutulum oranı erişkinlerdekine benzer şekildedir ve yaklaşık hastaların dörtte birinde görülür (6). En sık komplikasyon olan osteoartiküler bruselloz, akut veya kronik klinik tablolarda daha sık karşımıza gelmektedir. Bruselloza özgü olmayan klinik başvurular, genelde tanı gecikmesine sebep olur. Klinik önemi olan osteoartiküler tutulumlar arasında spondilit, sakroiliit, osteomyelit, bursit ve periferik artrit gösterilebilir. Spesifik olmayan semptomların varlığı ve değişken klinik özellikler çoğu zaman hastalıkların tanısında gecikmeye neden olur. En sık tutulan eklem sakroiliak eklemdir. Sakroileit görülme olasılığı yaklaşık %2-45'tir. Artrit ve sakroileit, akut brusellozun sık görülen prezentasyonlarıdır. Sakroileitte etkilenen bölgede bel ağrıları beklenir. Spondilit yaklaşık %2-60 arasında değişen bir oranda görülür ve daha çok yaşlı ve komorbidi olan hastalarda gözlenir. Bruselloz başlangıçta disko-vertebral bileşkeyi tutar, devamında vertebranın farklı bölümlerine yayılır. Lomber vertebralar en sık tutulur bunu torasik ve daha sonrasında servikal vertebralar izler. Spondilodiskit, vertebra ve disklerin enfekte olmasıdır, hematojen yayılım ve uygunsuz antibiyotik sonrası görülen nörolojik sekellerle meydana gelir. Spondilodiskit, özellikle L4 ve L5 vertebra düzeyinde gözlenir ancak alt torasik ve servikal vertebralar da tutulabilir. Bel ağrısı ve siyatik radikülopati hastaların en sık başvuru semptomlarıdır. Spinal kord ve nöral bası sonucu parestezi görülebilir. Büyük eklemlerden diz, kalça ve ayak bileği çoğunlukla etkilenir. Brusellozun her klinik prezentasyonunda görülebilir. Septik artrit, brusellozun nispeten yavaş progrese olan, kapsül erozyonlarına sebep olan ve nadir bir sonucudur. En etkili teşhis metodu eklem sıvısı ve kan kültürlerinde bakteriyi üretmektir. Tedavide geç kalınabilir ve bu klinisyenler açısından önde gelen problemlerdendir (58).

2.7.2. Gastrointestinal ve hepatobilyer sistem tutulumu

Bazı durumlarda, gastrointestinal sistem tutulumları hastalığın tek başvuru sebebi olabilir. Bu tutulumlar ishal, kusma gibi daha hafif şikayetlerden karaciğer, dalak ve safra kesesi tutulumu gibi daha ciddi komplikasyonlara; kolit, pankreatit, peritonit ve intestinal

obstrüksiyon gibi nadiren hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar geniş klinik tablolardan oluşabilir. Hepatomegali, hastalarda gastrointestinal sistemdeki en sık klinik tablodur. Bu klinik tabloların erken tanınması ve brusellozla ilişkilendirilmesi önemlidir çünkü erken başlanan antibiyoterapi ile sekelsiz tam iyileşme sağlanabilir (59). Dalak ve karaciğerde büyüme gözlenebilir bu durum apse nedeniyle de gözlenebilir. Karaciğer enzim yükseklikleri birçok hastada gözlenebilir, takip edilmesi önerilir. Ayrıca hastalarda kolesistit, ileit, kolit ve pankreatit de gözlenebilir ancak asit nadirdir ve eksuda formunda olması beklenir (60).

2.7.3. Hematolojik tutulum

Bruselloza bağlı anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik bulgular sıklıkla tespit edilebilir. Trombositopeninin kanamaya sebep olması brusellozda nadirdir ancak bazen gözlenebilir. Hastalar mukozal kanama, deri kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları, vajinal kanama, burun kanaması, hematüri ve hemoptizi ile karşımıza gelebilir. Hematolojik tutulumların belirginleşmesi; hipersplenizm, intravasküler pıhtılaşma, septisemiye bağlı kemik iliği baskılanması, hemofagositoz, granülomlar ve trombositlerin periferik immün yıkımı sonucu olur. Bazen steroid tedavisi veya splenektomi gerektirecek kadar ciddi düzeyde trombositopeni görülebilmektedir (61). Brusellozda görülen anemi hipokrom mikrositer şekilde seyreder. Anemi sık gözlenen bir durumdur. Pansitopeni tablosu nadirdir ancak akut brusellozda gelişebileceği unutulmamalıdır. Brusellozda görülen pansitopeni uygun antibiyoterapi ile sıklıkla geçmektedir. Ancak nadiren derin nötropeniye ilerleyebilmektedir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır (62). Brusellozda çocuk yaş grubunda, laboratuvar sonuçlarında rölatif lenfosit artışı erişkinlere oranla daha belirgin şekilde gözlenir (63).

2.7.4. Santral sinir sistemi tutulumu

Santral sinir sistemi tutulumu yaklaşık %3-17 arasında görülür ve tüm sistemler düşünüldüğünde bruselloz santral sinir sistemini nadiren tutar. Nörobruselloz hastalarda çok farklı klinik prezentasyonlarla gelebilmektedir. Bu tutulumlar; menenjit, meningoensefalit, periferik nöropati, radikülopati, serebrovasküler komplikasyonlar ve depresyon ile ilişkili olabilir. Depresyon ve zihinsel yorgunluk olguların yaklaşık

%2'sinde gözlenir. Depresyonla gelen tutulum fonksiyonel psikiyatrik hastalıklara çok benzerlik gösterebilir, bu açıdan brusellozun iyi bir taklitçi olduğu söylenebilir. Beyin omurilik sıvısında (BOS'ta) lenfosit ve protein yükselişi, düşük ya da normal glikoz seviyesi ve antikor seviyesi artışları tanıyı destekler. Tanı daha çok klinik prezentasyon ve serolojinin kanda ve BOS'ta tespiti ile konur. Tüm olgularda etken izole edilememektedir. Hastaların yarısında santral sinir sisteminden etken izole edilmektedir. Yüksek endemisite gösteren bölgelerde, nörolojik bulguları olan hastalar nörobruselloz açısından ayrıntılı incelenmeli ve tetkikler bu yönde istenmelidir. Başvuru esnasında hastalar genelde klinik prezentasyon açısından kronik evrededir. Nörobruselloz semptomları olan hastalarda tanı gecikmelerini önlemek açısından bu olgulara şüphe ile bakmak, ayrıntılı tetkik ve gözlem yapmak önemlidir (62,64).

2.7.5. Kardiyovasküler sistem tutulumu

Tüm olguların yaklaşık %1-11'inde görülen tehlikeli bir komplikasyondur. Tanı konulması; endokardit şüphesinde bile rutin alınan kan kültürlerinde etken üretilmediği için zordur. Çoğunlukla sol taraf tutulumu beklenir, aortik kapak en sık tutulan kapaktır ve aortik apseye kadar ilerleyebilir. Çoğunlukla izlenen klinik semptomlar ateş, kardiak üfürüm, karaciğer ve dalak büyümesidir. Brusella endokarditi, semptomların başlamasından 3 ay ila bir yıl sonra doğal kapağın dejenerasyonuna yol açar ve kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Komplikasyon olarak anevrizmalar, aort diseksiyonu, ventriküler anevrizmalar ve miyokardiyal apse oluşumu saptanabilir (65). Diğer endokardit etkenlerinin aksine brusellozun teşhis ve tedavisinde zorluklar mevcuttur. Aort kapağının dışında mitral kapak da sıklıkla tutulabilir. Başarılı tedavi için erken cerrahi ve medikal tedavinin birlikte yapılması önerilmektedir (66).

2.7.6. Solunum sistemi tutulumu

Bruselloz'un inhalasyon yoluyla da bulaştığı kabul edilse de akciğer tutulumu özellikle çocuklarda nadirdir. Klinik prezentasyonlar bronşit, bronkopnömoni, akciğer apsesi ve akciğer nodülleri şeklinde olabilir. Plevral efüzyon; bakterilerin plevral boşluğa direkt invazyonuna bağlı olarak gelişir. Bruselloz eksuda vasfında ve lenfosit baskın karakterde efüzyon yapar ve antibiyoterapi tedavi için çoğunlukla yeterlidir (67).

Literatürde ayrıca granülomlar, soliter nodüller ve paratrakeal lenfadenopati bildirilmiştir. Pulmoner tutulumlar; ciddi klinik tablolara sebep olmaz, antibiyoterapiye sıklıkla yanıt verir ve yakınmalar tedavi sonrası kaybolmaktadır (68,69).

2.7.7. Genitoüriner sistem tutulumu

Brusella idrar kültüründe üretilebilse de brusella nefropatisi tanısı nadiren konulmaktadır ve ranal komplikasyonlar nadirdir. Brusellozda mezangial proliferatif ve membranöz glomerülo nefrit, IgA nefropatisi, interstisyel nefrit, kazeifiye granülom ve apse gözlenebilecek komplikasyonlardır. Ancak böbrek tutulumu genelde ciddi klinikle seyredip böbrek yetmezliğine sebep olmaz (70). Erkek hastaların yaklaşık %20'sinde epididimoorşit görülür. Acile başvuran ciddi skrotal şişlik kliniği olan hastalarda akla gelmelidir. Sıklıkla tek taraflı tutulum beklenir ve idrar bulguları normal sınırlardadır. Tüberküloz veya tümör ayırıcı tanısında akla gelmelidir (71).

2.7.8. Cilt, göz ve kulak tutulumu

Bruselloz'da göz tutulumu çok az rastlanır ve optik nörit, sklerit, vitrit, üveit gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Gözün tüm kısımları etkilenebilir, hastalar altıncı kraniyal sinir tutulumunda periferik göz bulguları ile başvurabilir (72).

Deri tutulumu olarak papülonodüler erüpsiyon, nodozum benzeri eritem, diffüz makülopapüler döküntü ve yaygın purpura saptanabilir. Hastaların oldukça nadir saptanan bu bulgular ile başvurabileceği unutulmamalıdır (73).

Bruselloz, özellikle kronik seyirli vakalarda işitme kaybıyla birlikte kulak hasarına sebep olabilir. Özellikle orta kulakta spesifik granülom yapıları gözlenebilir, iç kulakta ise iletim tipi işitme kaybına neden olur. Kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları işitme kaybı ile başvuran hastalarda endemik bölgelerde erken tanı açısından dikkatli olmalıdır. Bu hastalarda tinnitus ve vertigo da gelişebilecek komplikasyonlardır. Etkili tedavi sonrası işitme kaybı geriler ve düzelir (23,74).

2.8. Tanı

Bruselloz tanısında, klinik ile korele bir şekilde bakteriyolojik ve serolojik testler de kullanılmalıdır. Brusella enfeksiyonu endemik bölgede yaşayan veya endemik bölgeye seyahat öyküsü olan hastalarda akla gelmelidir. Hasta anamnezi dikkatle dinlenmelidir. Bu amaçla sorulması gereken bazı sorular; hastanın mesleği, gıda tüketimi olup olmadığı, hayvanlarla temas öyküsü, endemik bölgelere seyahati olup olmadığıdır. Brusellozun, Türkiye’de yaygın görüldüğü ve endemik bir hastalık olduğu akılda tutulmalıdır. Ateş etiyolojisi araştırılan ve özellikle 1 haftadan fazla ateşi olan hastalarda bruselloza yönelik testler istenmelidir. Kan tablosunda uyarıcı nitelikte bulgular gözlenir ancak bu tanı için yeterli değildir. Ayırıcı tanı açısından da kan sayımı, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile ilgili biyokimyasal testler istenmelidir. Brusellozun kesin teşhisi, bakterinin kandan veya diğer dokulardan üretilmesi ile olur. Hastalığın erken ve uygun tanısı tedaviye erken başlanması açısından çok önemlidir (7).

2.8.1. Direk tanı yöntemleri

2.8.1.1. Kültür

Kültür yöntemi ile *Brusella* spp’nin şüpheli klinik örneklerden izolasyonu bruselloz tanısında altın standart yöntemdir. Kan kültürlerinde bakterinin izolasyon oranı hastalığın evresine ve kültür yöntemine göre değişir. *Brusella* türlerinin enfektif dozunun çok düşük olması (10-100 bakteri) dolayısıyla risk grubu 3 mikroorganizma olarak sınıflanması, *Brusella* kültürlerinin asgari BGD2 standartlarını karşılayan mikrobiyoloji laboratuvarlarında ve mutlaka sertifikalı bir sınıf-IIA biyogüvenlik kabini içinde olması zorunludur. Klinik form olarak akut klinik formda başvuran hastalarda kan kültürüne ekim yapılmasının sensitifliği yaklaşık %80 iken, kronik klinik formda hastalarda pozitiflik oranı %30-70 arasındadır. Otomatize kan kültür sistemlerinde (BACTEC ve BactAlert gibi) konvansiyonel kültür yöntemine göre daha yüksek oranda pozitiflik tespit edilmiştir (38,75). Farrel’in seçici besiyeri asıl olarak *brusella abortus* için geliştirilmiştir ve bu besiyeri *brusella mellinensis* suşlarının da kültürde üretilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu besiyeri Thayer-Martin besiyeri ile kıyaslandığında bakterinin başarılı bir şekilde üretim duyarlılığı daha zordur (76).

2.8.1.2. Moleküler testler

2.8.1.2.1. Polimeraz zincir reaksiyonu

Sensitivite ve spesifitesi yüzde 90'ın üzerinde olan bu testler hızlı sonuç vermesi suş ve tür ayrımı yapılabilmesi, her dokuda ve beyin omurilik sıvısında da uygulanabilmesi nedeniyle, nörobruselloz ve komplikasyonlu ancak tanısı konamamış hastalarda faydalı bir yöntemdir. Tedavi cevabı ve morbiditenin saptanmasında, hastalığın aktif ve inaktif ayrımında, suş, biyovar ve genotip ayrımında, özellikle rifampisine karşı direnç genleri saptanmasında, nüks tespitinde, aşı komplikasyonlarını belirlemede ve etkeni tespit etmede kullanılır. Süt, yoğurt vs gibi gıda ve çevresel numunelerde de bruselloz tespiti için moleküler yöntemlerden yararlanılabilir (38,77).

2.8.1.2.2. Restriction fragment length polymorphism (RFLP)

PCR ile nükleik asit dizisinin ampliconları üretilir ve bu DNA ürünlerinin restriksiyon enzimi ile parçalanması ile işleyen bir yöntemdir. Burada üretilen parçalar, jel elektroforezi ile boyut esas alınarak birbirinden ayrılır. Türün nükleik asit zincirinde gerçekleşmiş olan mutasyonlar yüzünden tanınması olmayabilir. Bu tip durumlarda ayrım bu yöntem ile yapılabilir (78).

2.8.2. İndirek tanı yöntemleri (serolojik testler)

2.8.2.1. Rose bengal testi

Hasta serumu ve boyalı brusella antijeni ile yapılan aglütinasyon testidir. Genel olarak tarama testi olarak tercih edilen bir testtir. Çoğu çalışmada testin duyarlılığı %90'dan fazladır, ancak özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle doğrulama için diğer testlerle konfirme edilmelidir (79). Hızlı sonuç verir ve yapılışı basit bir testtir. Klinik form olarak akut klinik form ile başvuran olgularda doğru ve etkili sonuçlar verir. Bu durum kronik ve komplikasyonla seyreden olgularda aynı şekilde olmaz ve yanlış negatiflikle sonuçlanabilir (80).

2.8.2.2. Spot test

Bu teste numune olarak tam kan tercih edilir. Parmaktan alınan kan ile pratik ve hızlı sonuç vermesinden dolayı toplum taramalarında kullanılan testler arasında tercih edilir. Spot test de, Rose Bengal gibi endemik bölgelerde tarama testi olarak tercih edilen bir testtir (81).

2.8.2.3. Brucellergen deri testi

Tip 4 aşırı duyarlılık testleri de bruselloz tanısında kullanılan faydalı testlerdendir. Bu tip deri testleri tarama amaçlı veya tamamlayıcı test olarak tercih edilmektedir. İnsanlarda deri testinde antijen olarak kullanılma amacıyla; öldürülmüş brucella bakteri hücreleri ve brucella bakterisinin 3 haftalık kültürdeki ürünlerinden faydalanılabilir. Bruselloz gibi gram olumsuz bakteriyel enfeksiyonlarda, çapraz reaksiyondan kaçınmak için bu yöntemle konulan antijen yapılarının lipopolisakkarit içermemesine dikkat edilmelidir. Bu amaçla en çok kullanılan deri testi “Brucellergen” deri testidir. Test edilen kişi eğer brucella bakterilerine karşı aşırı duyarlılığa sahipse, brucellergenin intradermal enjeksiyonu sonrası bir gün içinde işlem yapılan alanda kızarma, ödem ve sertleşme oluşması beklenir (82).

2.8.2.4. Standart tüp aglütinasyon testi (STA) (Wright aglütinasyon testi)

Standart tüp aglütinasyon testi (STA) 1897 yılında Wright tarafından geliştirilmiştir. Serum aglütinasyon testi, tüp aglütinasyon testi, Wright testi gibi farklı isimlendirilmeleri de vardır. Bruselloz serolojik tanısında tüm dünyada en sık bu yöntem kullanılır ve yaklaşık yüz yıldır referans test olarak kabul edilir. Hastalığın akut veya kronik evre ayrımının yapılabilmesi için merkaptan bazlı testler kullanılır. Bu ayrım, immünglobulin izotiplerinin belirlenmesi yoluyla belirlenir. 2-Merkaptoetanol (2-ME) ve dithiothreitol gibi merkaptan bazlı maddeler, IgM’nin pentamer yapısındaki disülfid bağlarını sindirerek aglütinasyon yeteneğini kaybetmesini sağlar ve indirekt olarak ortamdaki IgG varlığının saptanması için gereklidir. Bu testlerde hasta serumunun redüktan maddelerin etkisi altına alınması dışında, tüm protokol ve kullanılan antijen STA testi ile benzerdir. Standart tüp aglütinasyon testlerinde çoğunlukla B. abortus antijeni kullanılır, ancak unutulmamalıdır ki B. canis bu antikorlar ile çapraz reaksiyon

vermez. Doğru sonuç almak için B. canis antijeni kullanmak gerekir. Alt suş ayrımı için uygun testlerin kullanımı bu açıdan değerlidir. B. canis'e bağlı bruselloz sıklığı az değildir, negatif gelen olgularda bu durum gözden kaçmamalıdır. Ayrıca, kural olarak bu testin negatif bulunması halinde, eğer şüphe devam ediyorsa Coombs testi yapılmalıdır (38,83).

2.8.2.5. Diamino 6,9 etoxy acridin (Rivanol) ve 2-merkaptanollü (2-ME) aglütinasyon testi

Klasik STA testinde tespit edilen immünglobulinlerin hangi gruptan olduğu bilinemez. Bazen önemli olan durum hastalığın aktif olarak devam ettiğini belirleyen IgG antikorlarının varlığını tespit etmektir. Sadece IgG antikorlarının titresini ortaya çıkarabilmek için, IgM'nin 2-merkaptan ethanol (2-ME) ve rivanole duyarlılığı kullanılmaktadır. Bu testlerde IgM pentamerinin disülfid bağlarının indirgenmesi esas alınır ve serumla bu moleküller arasındaki reaksiyonlar sonucu IgM aglütinasyon özelliğini yitirirken, IgG değişmeden kalan immünglobülinlerdir. 2-ME ile tespit edilen antikorlar IgG antikorlarıdır ve bu hastalığın kronikleştiği anlamını taşır. STA aglütinasyon yapan antikorların (IgG ve IgM) total miktarını tespit ederken, bu testlerde ise yalnızca IgG miktarı saptanmış olur. İmmünglobülin alt gruplarını ayırmada bu test, STA ile birlikte kullanılırsa faydalı olur. Bu yöntem ile STA yöntemi beraber uygulandığında akut klinik form ile başvuran olgular ayrıştırılmış olur ancak bu yöntem kronik olguların tedavi takibinde başarısızdır (82,84).

2.8.2.6. Coombs testi

Diğer serolojik testlerin negatif sonuçlandığı durumlarda, bruselloz klinik kuşkusu ekarte edilemiyorsa; bu aşamada Coombs testi yapılırsa yalancı negatifleşme tespit edilebilir. Genellikle blokan veya aglütine olmayan antikorları saptamak için SAT'ın bir devamı olan bir test niteliğindedir. Nüks ve kronik bruselloz olgularında antikor titrelerindeki küçük farklılıkları en iyi saptayan serolojik yöntemdir. Ancak yoğun çalışma ve emek gerektiren bir testtir. Kronik seyirli ve nüks bazı olgularda Coombs testi ile belirlenen bazı düşük afiniteli antikorlarda hafif değişiklikler saptanır. Kronik seyirli olgularda, nüks olgularda ve bazı enfeksiyonun yaygın görüldüğü bölgelerde bakteriye

karşı oluşturulan inkomplet blokan antikor yanıtının fazlalaşmasından dolayı, aglütinasyon reaksiyonları saptanmayabilir. Aglütine olmayan tüplere üç defa yıkama işlemi yapıp tekrar küçük tüplerde süspansiyon oluşturulduktan sonra anti human globulin (Coombs ihtiva eden serum) ilave edilir. Bu serum antikorlar arası bağlantılar oluşturarak doğru seropozitifliği tespit eder (85).

2.8.2.7. Kompleman fiksasyon testi

Kompleman fiksasyon testinde brusella türleri ile *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* O:157, *Salmonella* türleri arasında çapraz reaksiyonların sebebi lipopolisakkarid yapısıdır. Özellikle kronik dönemde kullanılır ve sensitivitesi, spesifitesi yüksek bir doğrulama testidir (80).

2.8.2.8. İmmunfloresan test

Hızlı sonuç veren bir testtir. Eskiden immünglobülinlerin izotip dağılımını araştırmak amaçlı kullanılan bir testti. Ancak bunun için en uygun test günümüzde Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA)'dır. Flüoresans mikroskobundan faydalanılarak en fazla seyreltme olan titre tespit edilir. Sonuçlar ELISA ile kıyaslanabilir. Ancak dezavantajı kişiye göre değişebilen sonuçlar vermesidir, ayrıca immünglobülin A tespitinde bazen başarısız sonuçlar elde edilir (13,80).

2.8.2.9. Floresans polarizasyon testi

Yapılış mantığı olarak öncelikle, antijen antikor kompleksi florokrom ile tespit edilir. Florokromla işaretli çözeltideki solubl antijen-antikor kompleksi ve antijen bileşiği arasında dönüşümsel değişikliklere dayanan bir testtir. Antijen antikor kompleksi düşük bir hızda döner ve böylece ışığı daha düşük bir hızda depolarize eder. Taşınabilir ekipmanla yapıldığından laboratuvar ve sahada kolaylıkla kullanılabilir (86).

2.8.2.10. ELISA

Diğer tanısal yöntemlerin negatif olduğu, ancak klinik olarak hala bruselloz düşündürülen özellikle kronik ve bölgesel olgularda başvuru bir testtir. Total ve özgül immünglobülinleri (IgG, IgM, IgA), yaklaşık 5 saat gibi hızlı bir sürede, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tespit edebilir. Romatoid faktör varsa test yanlış pozitiflikle sonuçlanabilir. Bunu önlemek için testten önce absorpsiyon yapılabilir. Bu yöntem için, brusella antijeni ile zemini oluşturulmuş 96 kuyucuk içeren mikroplyetler kullanılır. Kuyucukların içine belli bir hacimde serum ilave edilir ve pleyte eklenir ve sonrasında yıkama işlemi yapılır. Kuyucuk içlerine alkalın fosfataz, horseradish peroksidaz, anti-insan immünglobülin alt grupları ilave edilir. Substratın ilavesi ve inkubasyon geliştikten sonra, uyumlu dalga boyunda optik yoğunluk okunma sağlanır. Kullanılan antijen seçilen kite göre farklılaşmaktadır. ELISA testlerinde bakterinin soluble antijenleri (LPS veya nativ haptin polisakkaridi gibi) veya hücre ekstraktları (dış membran veya sitoplazmik proteinler) antijen olarak bulunabilmektedir. Eğer vakada sadece IgM varlığı araştırılıyorsa, ortamda bulunan fazla miktardaki IgG varlığı yanlış negatif sonuca sebep olabilir. Eğer analiz sonucunda IgM ve IgG test sonuçlarının beraber değerlendirilirse, yöntemin sensitivitesi artar. Klinik hastalık evresi daha rahat tespit edilebilir (80,87).

2.8.2.11. Brusella dipstick testi

Özgül IgM antikorlarının araştırılmasında tercih edilir. Laboratuvar şartları kısıtlı olan özellikle köy gibi kırsal bölgelerde kullanılan hızlı tanı veren yapılması kolay bir tanı testidir (88).

2.8.2.12. Brucellacapt testi

SAT ve Coombs testinin beraber yapıldığı, kuyucuklarda gerçekleşen bir immünocapture aglütinasyon testidir. Kuyucuklara insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlar (Coombs antikorları) yerleştirilir. Brusella'ya karşı oluşan her üç antikor da saptanır. Bu yöntemde titreler 1/40 ile 1/5120 arasındadır. Hem blokan hem diğer antikorlar saptandığından dolayı, titre olarak SAT ve Coombs testine göre daha yüksek sonuçlar elde edilir. Aynı SAT sonuçları gibi burada da bruselloz için 1/160 ve

üzeri titreler pozitif sonuç olarak kaydedilir. Tüm klinik evrelerde SAT VE RB'den daha güvenilir bir testtir (89).

2.8.3. Yardımcı tanı yöntemleri

2.8.3.1. Radyolojik görüntüleme

İskelet sistemi tutulumunda direk grafi faydalı olur. Direk grafinin artritte duyarlılığı düşüktür ve özellikle ilk haftalarda bulgu vermeyebilir. İleri evrelerde, destrüksiyon bulguları olan subkondral erozyon, kırıkda harabiyeti, skleroz ve osteoporotik görünümeler direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile tespit edilebilir. Ultrasonografi (USG) sayesinde kliniğin akut döneminde eklem içindeki sıvı ve yumuşak doku ödemi saptanabilir. Sakroileitte, MRG (Manyetik Reazonans Görüntüleme) yöntemi erken tanı açısından değerli bir görüntüleme yöntemidir. Osteomiyelitte ise, yine konvansiyonel grafide ilk 2-3 haftada herhangi bir bulgu olmayabilir. Erken dönemde tanı koyabilmek için sintigrafi ve MRG daha faydalıdır. Sintigrafide osteomiyelit bölgesinde belirgin radyoaktif madde tutulumu olur. MRG yönteminde ise tutulan kemik bölgesinde T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görüntüler elde edilir. Endokardit ile başvuran hastalarda transözefagial eko ile miyokardiyal apse, kalp yetmezliği, yayılmış intravasküler pıhtılaşma ve embolik fenomen saptanabilir. Negatif sonuçlarda eğer şüphe devam ediyorsa transözefagial eko yapmak faydalıdır (90,91). Brusellozda akut ve kronik dönemlerde yaklaşık %50 oranında tüm vücut sintigrafisi ile tanı konabilir bu yöntem özellikle hastalığın döneminde yararlıdır (92).

2.9. Ayırıcı Tanı

Kronik menenjit etkenleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Sifiliz, toksoplazmozis ve tifo da bruselloz gibi taklitçi etkenler olduklarından ayırıcı tanıda düşünülür. Ayrıca, hematolojik maligniteler ve romatizmal hastalıklar da ayırıcı tanıda unutulmamalıdır (22).

2.10. Tedavi

Hastanın üç aşamalı tedavisinde istirahat etmesi, ağrılarının tedavisi ve hücre içi etkili ikili veya üçlü antibiyoterapi esastır. Tekli tedavi; direnci artırdığı için, relapsa sebep olduğu için ve bakterinin hücre içi yaşamı yüzünden önerilmez. Tedaviyi zorlaştıran durumlar bakterinin granülom yapısı oluşturmaması, mikroabseler ile seyretmesi ve intraselüler yaşamıdır. İn vitro koşullarda duyarlı birçok antibiyotik saptanmasına karşın, brusellanın makrofajlara ve retiküloendotelial sisteme invaze olmasından dolayı in vivo düzeyde istenen etki sağlanamamıştır. Bazı antibiyotikler, intrasellüler istenen düzeylere ulaşamadığı için başarı elde edilememiştir. Bu bakteriye etkili olabilmek için antibiyotığın bakterisidal olması, lizozom içinde düşük pH'ta aktive olması ve makrofajlara penetre olması gerekmektedir. Brusellozda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerisi, kombine ikili veya üçlü antibiyotik verilmesi yönündedir. Tedavi başarısı, antibiyotiklerin doğru kombinasyonu ve doğru tedavi süresi ile mümkündür (22,93).

1995 yılında yapılan bir meta-analizde DSÖ tarafından önerilen ikili rejimler karşılaştırıldı ve doksisisiklin-streptomisin (DOX-STR) rejiminin etkinliğinin doksisisiklin-rifampisinden (DOX-RIF) daha etkili olduğu saptandı. Tedavide uzun süre rifampisin kullanmak direnç açısından sakıncalıdır. DOX-RIF'in oral kullanılabilmesi, koşulların iyi olmadığı kırsal bölgelerde rahatlık sağlayabilir ve bu tedaviye kıyasla streptomisin tedavisi parenteral uygulandığından kullanımı daha zordur. Aminoglikozit içeren kombinasyonların ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri vardır ve bu yan etkilerin yönetiminin daha da netleşebilmesi için daha geniş çalışmalara da ihtiyaç vardır. Bruselloz'da tekli rejimler, relaps açısından çok riskli kabul edilir ve bu yüzden bu şekilde kullanılmazlar. Buna örnek olarak tekli uygulanmış ve başarısızlıkla sonuçlanmış tekli siprofloksasin ve seftriakson denemeleri gösterilebilir. Özellikle 8 yaş altı pediatrik popülasyonda tetrasiklinler dişlerde kalıcı sarı renk değişikliği yaptığı için önerilmez. Bu grupta ko-trimaksazol (10 mg/kg/gün) +rifampisin (20/mg/kg/gün) kombinasyonu 4-6 hafta ve gentamisin (5-7 mg/kg/gün, 5 gün) önerilmektedir. Ancak 8 yaşın üzerindeki bireylerde doksisisiklin içeren kombinasyon (doksisisiklin+rifampisin) tedavileri başarılı bir şekilde kullanılabilir. Streptomisin, tüberküloz tedavisinde de değerli bir antibiyotik olduğundan bunun yerine gentamisin'in doksisisiklin ile kombinasyonu daha çok önerilir.

Siprofloksasin içeren kombinasyonlar bruselloz üzerine etkilidir ancak birinci basamak seçenekler arasında kabul edilmezler. Trimetoprim-Sulfametoksazol'un (TMP-SMX'in) maliyet etkin olması avantajdır ancak direnç gelişimi dezavantajı mevcuttur ve bu direnç oranları yüzde 60'lara varabilmektedir (22,94).

2.10.1. Çocuklarda Bruselloz Tedavisi

Brusellozun en uygun tedavisi, doksisisiklin ile rifampisin veya streptomisin ikili tedavisine dayanmaktadır, ancak 9 yaşın altındaki pediatrik grupta dişlerdeki yan etkilerinden dolayı doksisisiklin tavsiye edilmez. Bu grupta öne çıkan tedaviler, gentamisin 5 gün ve ek olarak ko-trimoksazol veya beraberinde rifampisindir. Ko-trimoksazol ve rifampisin beraber kullanıldığında relaps %10'a kadar çıkabilmektedir. Optimal tedavi süresi 6 hafta olarak belirlenmiştir. Ancak, relapslarda ve komplike vakalarda daha uzun tedaviler düşünülebilir (95).

2.10.2. Gebelerde bruselloz tedavisi

Gebelerde spontan düşük oranları, erken doğum ve fetal mortalite ile intrauterin enfeksiyon riskinde artış olur. Doğru kombine tedavi ve erken tanı sayesinde hem annede hem çocukta tedavide başarı sağlanmıştır. Tetrasiklinler ve streptomisin gebelikte kullanılmamalıdır. Yaklaşık 6 hafta boyunca rifampisin tek dozda 900 mg uygulaması klinisyenler tarafından kullanılan bir rejimdir. Bu tedaviye Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMZ) ilave edilebilir. Teratojenik etkisinden dolayı ilk trimesterde ve özellikle kernikterus riskinden dolayı 36. haftadan sonra kullanımı önerilmez (96).

2.10.3. Spesifik komplikasyonlarda tedavi

2.10.3.1. Spondilit

Paravertebral alanlara ve dura dışındaki boşluklara yayılan komplike olmuş brusellozun, vertebral osteomyelitin ilerlemiş hali olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir. Bruselloz daha sık olarak lomber vertebraları tutmasına karşın, daha ağır komplikasyonlarla seyreden olgularda torasik vertebra tutulumları da sık görülür. Bu olguların klinik ve radyolojik cevaba bakılarak daha uzun süre tedavi edilmeleri

gerekmektedir. Doksisiklin artı rifampisin ve beraberinde aminoglikozit (streptomisin veya gentamisin) içeren rejimlerin kullanılması özellikle komplike vakalarda önerilir. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada etkili tedavinin uzun bir süre (minimum 24 hafta) verilmesi gerekliliğine vurgu yapılmıştır. Ayrıca tedavinin, üçlü antibiyotik rejimi olması gerektiği gösterilmiştir. Birçok durumda cerrahi tedaviye gereksinim duyulmaz. Ancak ağır komplikasyonla seyreden olgularda apsenin aspirasyonu; ağrının giderilmesini sağlar ve bruselloz tanısı için örnek almaya imkân sağlar (97).

2.10.3.2. Nörobruselloz

BOS'a geçişi, tolerasyonun iyi olması ve iyi seviyede gastrointestinal absorpsiyonu sayesinde rifampisin, ko-trimoksazol, siprofloksasin veya seftriakson ile kombinasyon halinde doksisiklin tedavide kullanılan ajanlardır. Bunun yanında, Dünya Sağlık Örgütü, nörobruselloz tedavisinde standart doksisiklin artı streptomisin rejimine rifampin veya ko-trimoksazol eklendiği tedaviyi uygun görmektedir. Seftriakson sefalosporin grubu içinde en çok tercih edilen antibiyotiktir ancak monoterapi olarak verilmesi yüksek relapsa neden olduğundan uygun değildir. Seftriakson fagositlere penetre olur ancak bunların içinde birikme özelliği yoktur. Tedavi süresinin tedavi cevabına göre olmak şartıyla yaklaşık 3 ay olması gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü en az 6 ila 8 hafta tedavi önermektedir ancak klinik yanıtı göre tedavi daha da uzatılabilir. Ölüm oranları düşük olmasına karşın morbidite ve kalıcı hasarlar yüksek seviyede bildirilmiştir (98).

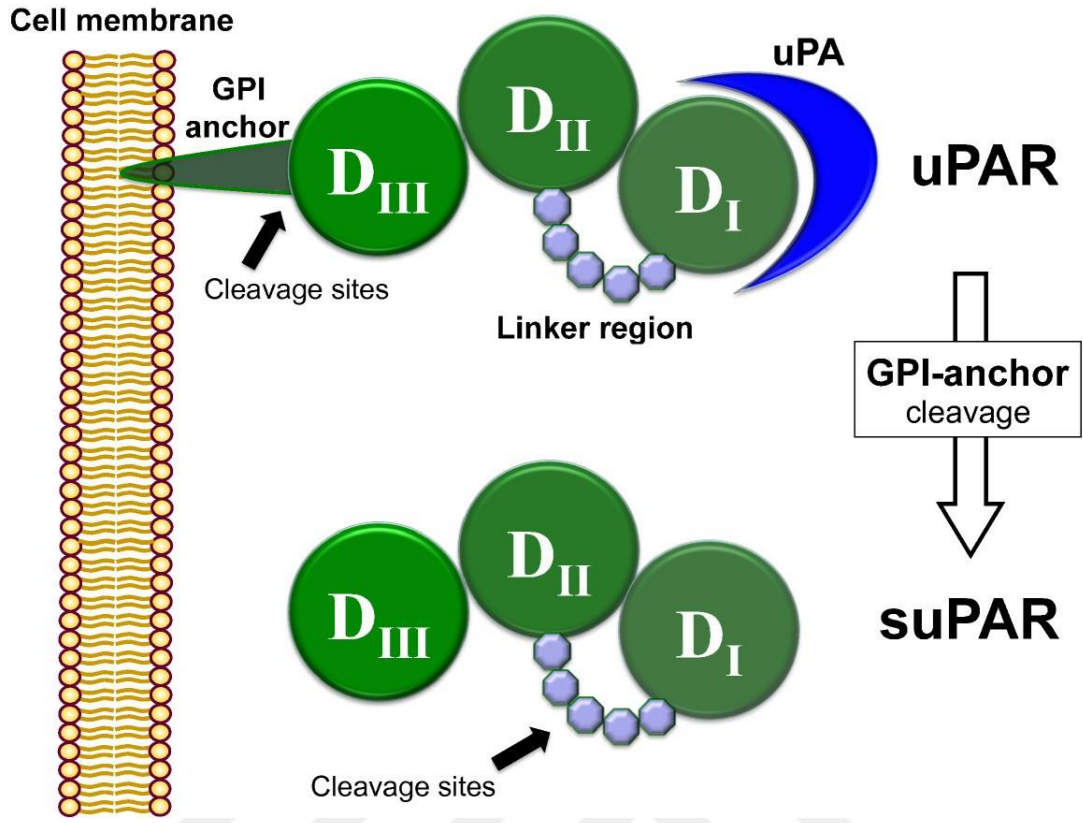
2.10.3.3. Endokardit

Çoğunlukla mortal seyreden bir komplikasyondur, erken tanı bundan dolayı kıymetlidir. Genelde antibiyoterapi yeterli olmaz ve cerrahi ile desteklenmesi gerekir. Başarılı sonuçlara ancak bu şekilde ulaşılır. Tercih edilen antibiyotik kombinasyonu, oral yoldan 3-6 ay boyunca tek dozda rifampisin 300–600 mg, günde iki doz ko-trimoksazol 960 mg ve tek doz doksisiklin 200 mg kombine edilmesidir (90).

2.11. suPAR (Soluble Ürokinaz Plasminojen Aktivatör Reseptörü)

Çözünür ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün (suPAR), ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR)'ın parçalanması ve salınması sonucu üretilen bir protein molekülüdür. Kandaki seviyeleri immün sistemin aktivasyon miktarı ile doğru orantılıdır. İlk tanımlaması 1991 yılında Ploug ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Plazminojeni aktive eden yolakta, enflamasyonda ve hücre adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde görev alır. Bu molekülün çözünür formunun immün sistem elemanları olan lökositlerin toplanmasını sağladığı ve kemotaktik olduğu kabul edilir. Bunun gibi suPAR da adezyon ve haberleşmede görevlidir ve nötrofillerin sferositozunu azaltır. uPAR'ın membrandaki formu ise bakteri fagositozunda görevlidir. Bu fonksiyondaki bozulmalar hastalarda kötü klinik progresyon ile ilişkilidir. Bundan dolayı, uPAR'ın parçalanması, farklı biyolojik belirteçlere göre suPAR'ın daha yüksek prognostik önemini belirleyen, diğer inflamasyon belirteçlerinden farklı olarak konak hücre immünitesinin yapısal bir bozukluğunu daha iyi yansıtır. Aşağıdaki şematik gösterimde de gösterildiği üzere hücre membranına bağlı olan ve çözülmüş uPAR'lar integrinlerle birleşir. Bu sayede hücre adezyon ve migrasyonu artırılmış olur. DI, DII, DIII suPAR'ın üç homolog alanını temsil eder. Sonuç olarak suPAR, proteolitik parçalanma sonucu oluşur. suPAR'ın bölünme mekanizması ve suPAR oluşumu Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu şekil Donadello ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır (99,100).



Resimde gösterilen DI, DII, DIII suPAR'ın üç homolog alanını temsil eder. Linker Region: Bağlayıcı bölge, Cleavage Sites: Bölünme bölgeleri.

Şekil 3. Upar Yapısının Şematik Gösterimi, Bölünme Mekanizması ve suPAR Oluşumu

suPAR beyin omurilik sıvısı gibi diğer sıvılarda da yükselebilir. Meningoensefalit olduğu bilinen hastalarda yapılan çalışmalarda suPAR düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Prokalsitonin seviyelerinin kritik olgularda morbidite tayininde önemli olduğu belirlense de tekli ölçümlerin güvenilirliği net değildir. suPAR prokalsitonine göre morbidite tayininde daha üstün bir değere sahiptir. suPAR'ın kandaki seviyeleri sirkadiyen ritimden etkilenmez. Bu yönüyle diğer biyobelirteçlere göre avantajlıdır. Bakteriyemisi olan hastalarda C-Reaktif protein (CRP) ile suPAR tanısıl olarak kıyaslandığında, CRP üstün bulunmuştur. SOFA skoru ve suPAR seviyeleri de kritik hastalarda korelasyon göstermektedir.

Kırım kongo kanamalı ateşi ile ilgili çalışmalarda suPAR düzeylerinin böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile bağlantılı olduğu tespit edilmiş ve molekül morbidite tayininde kullanılmıştır.

Birçok bilimsel araştırmada, özellikle malign hastalıklarda, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), sıtma, tüberküloz, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, artrit, karaciğer fibrozu ve inflamatuvar barsak hastalığında suPAR kan düzeylerinin morbidite tayininde kullanılabileceği kanıtlanmıştır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) hastaları arasında, özellikle CD4 sayısı düşük olan kritik hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca suPAR'ın kandaki seviyeleri hastaların yoğun bakım gereksinimini de gösterebilir ve hastaların yoğun bakıma kabulünde de yol gösterebilir (99,100).

Yüksek suPAR seviyeleri birçok hastada altta yatan hastalık olduğu şüphesini uyandırır. Bunun gibi, hastalıkların ortaya çıkması, progresyonu, ciddiyeti ve negatif etkileri ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda relaps, alevlenme, uç organ hasarları, yan etkiler ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Opere olmuş hastalarda ilk günlerde sabit seviyelerde seyrettiği ancak yaklaşık bir ay sonra artışa geçtiği gösterilmiştir. Bu yüzden akut hadiselerde hızlıca yükselmez. Ayrıca; sigara kullanımı, yoğun stres ve obezitede de arttığı gösterilmiştir ve bu etki geri dönüşümlüdür. Kandaki seviyeleri immün sisteminin çalışma, yanıt verme kapasitesini ve bireyin sağlık durumunu gösterir. COVID-19'a bağlı pnömoni tablolarında erken bir şekilde artışı renal yetmezlik, solunum yetmezliği ve kötü klinik gidişat ile ilişkilidir (101).

2.12. Tiyol Disülfid Dengesi

Tiyoller, yapısında sulfidril grubu içeren, indirgen özellikleri bulunan merkaptanlardır ve biyolojik özellikleri olanlar biyotiyoller olarak isimlendirilirler. İndirgenme reaksiyonları sırasında, hızlı bir şekilde elektron alıcısı olduklarında farklı bir ürüne nötrale edilmiş olurlar (102). Vücuttaki oksidatif stres seviyesini ortaya koymak için antioksidan ve oksidan enzimlerin seviyeleri otomatize kolorimetrik yöntemlerle ölçülebilir. Reaktif oksijen türleri elektronları tiyol gruplarına aktarır ve sonuçta tersinir şekilde disülfid bağları meydana gelir (103).

Moleküler yapı itibarıyla tiyoller, immün sistem savunmasında oksidatif strese karşı savaşı ve indirgen özellikleri olan antioksidanlardır. Tiyol grupları plazmada çeşitli şekillerde bulunurlar. Tiyollerin içerdiği disülfür bağları kovalent ve çapraz bağlarla birbirine bağlıdır. Albümin tiyolleri başta olmak üzere, protein tiyolleri, GSH,

sistein, homosistein ve γ -glutamil sistein şeklinde de plazmada bulunabilirler. Elektron ihtiva eden mekanizmalarla hem geri dönüşümlü hem geri dönüşümsüz reaksiyonel etkileşim gösterebilir ve oksitlenebilirler. Bu sayede dinamik tiyol-disülfid homeostazının sağlanmasına destek olurlar. Aynı yerde bulunan tiyol grupları ve reaktif oksijen türleri oksitlenerek disülfite dönüşmektedir. Bu dengenin immün sisteme katkısı, detoksifikasyon mekanizmalarında yer alma, sinyal iletimini sağlama, apoptotik yolağa destek olma ve hücrel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesi şeklindedir. Tiyol disülfid denge ölçümleri; native tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeylerinin ölçülmesiyle yapılır. Tiyol disülfid dengesi'nin korunması hayati bir değere sahiptir (104,105).

Tiyol disülfid dengesindeki bozukluklar; diyabet, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kardiyovasküler hastalık tabloları, karsinojenik hastalıklar, Parkinson hastalığı gibi birçok kronik inflamatuvar süreçlerin olduğu hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hızlı ilerleyen onkolojik tümörlerde tiyol disülfid düzeylerinin yavaş büyüyenlere göre daha da düştüğü gözlemlenmiştir (106,109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Çalışma, tek merkezli prospektif bir kohort çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmada Ekim 2021 ve Ekim 2022 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde yatan ve polikliniğine başvuran brusella tanısı alan hastalar incelenmiştir. Çalışmamızda tanı ve prognozda yeni inflamatuvar biyobelirteçler olan soluble ürokinaz plazminojen aktivatör (suPAR), total tiyol ve native tiyol ‘ün rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Bu amaçla belirtilen sürede Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servis veya poliklinikte takip edilen çalışma kriterlerimize uyan brusella tanısı konan 58 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- Klinik olarak bruselloz düşündüren bulguları olan hastalarda (ateş, üşüme titreme, gece terlemesi, iştah kaybı, kilo kaybı, baş ağrısı, eklem ağrısı) brusella tanı testleri çalışılarak kesin brusella tanısı konup tedaviye başlanması

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak
- Karaciğer sirozu, akut kolesistit, glomerülonefrit gibi biyobelirteçlerin düzeyini etkilebilecek komorbidesi olan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterler baz alınarak kesin brusella tanısı konulan 58 hasta alınmıştır.

3.3. Yöntem

Hastaların beyaz küre sayısı ve C- reaktif protein, prokalsitonin, ferritin, sedimentasyon ve İmmünoglobulin A değerleri ölçüldü. Aynı anda hastalardan biyokimya tüplerine kan numuneleri alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek serum ayrıştırıldı. Elde edilen serum örneklerinden soluble ürokinaz plazminojen aktivatör (suPAR), total tiyol ve native tiyol değerlerinin çalışılacağı zamana kadar -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Çalışmada değerlendirilecek inflamatuvar biyobelirteçlerin sağlıklı bireylerdeki değerlerini ölçmek adına, daha önce bruselloz geçirme öyküsü olmayan, bilinen kronik hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanma öyküsü olmayan ve BMİ<25 olan 30 kişilik sağlıklı kontrol grubu seçildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu kanları çalışmanın yapılacağı günden bir gün önce, -80 dereceden çıkarılıp +4 derecede bekletildi. suPAR, total tiyol ve native tiyol düzey ölçümü için enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi kullanıldı. Serum total tiyol, native tiyol (Bostonchem Boston Usa Chemistry, Boston USA) ve suPAR (Sunred Biological Technology, Shanghai, Çin) ticari kitlerine uygun olarak ölçümleri yapıldı. suPAR değerleri ng/ml, total tiyol, native tiyol ve tiyol disülfid değerleri µmol/L cinsinden elde edildi. Elde edilen değerler istatistik hesaplamalar yapılmak üzere SPSS programına kaydedildi.

Hasta grubundaki beyaz küre sayısı ve C- reaktif protein, prokalsitonin, ferritin, sedimentasyon ve İmmünoglobulin A değerlerinin eş zamanlı alınan kanlarda bakılan değerleri ile korelasyonu ve aynı zamanda brusella hastalarında elde ettiğimiz suPAR, total tiyol ve native tiyol değerlerinin kontrol grubundaki değerleri ile karşılaştırılması planlandı.

Bruselloz tanısı konan hastalardan alınan kan kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastalar tespit edildi. Kültürlerde üreme olan ve olmayan hastalar arasında suPAR, total tiyol ve native tiyol düzeyleri arasında fark olup olmadığı değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri, ek hastalıkları, yaşadığı yer, eklem tutulumu ve diğer organ tutulumları, kültürde üreme varlığı, beyaz küre, CRP,

prokalsitonin, ferritin, sedimentasyon, immünoglobulin A, suPAR, total tiyol ve native tiyol değerleri çalışmadaki değişkenler olarak belirlendi.

Bu tez çalışması Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 21/09/2022 Tarihli 01 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA testi), bağımsız örneklem t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Olguların cinsiyet ve yaşları, epidemiyolojik verileri, başvuru sırasındaki şikayetleri, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulguları, tanıda kullanılan yöntemler, tedavi seçenekleri ve ilaç komplikasyonları, eşlik eden organ tutulumları, olası bulaş yolları, takibe devam edenlerde relaps oranları, bildirim oranları ve Standart Tüp Aglutinasyon (STA) titre seviyeleri değerlendirildi. Hastalar klinik, laboratuvar, radyolojik ve tedavi seçeneklerine göre alt gruplara ayrılarak aradaki farklar istatistiksel yönden değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın 33'ü (%56.8) erkek 25'ü (%43.1) kadındı. Yaş ortalaması 36.1 ± 13.1 (aralık 18-73) olarak bulundu. Olgular yaşadıkları yere göre sınıflandırıldığında hastaların 37'si (%63.8) kırsal bölgede 21'i (%36.2) ise kentte yaşıyordu. Ayrıca hastaların 39'unda (%67.2) hayvancılık öyküsü bulunmaktaydı.

Hastalar, mesleki açıdan değerlendirildiğinde olguların 13'ü (%22.4) sadece hayvancılık ile uğraşıyordu ve farklı meslekleri yoktu. Hastaların 8'i (%13.8) ev hanımı, 6'sı (%10.3) inşaat işçisi, 5'i (%8.6) çiftçi, 2'si (%3.4) çoban, kalan 6'sı (%10.3) diğer (asker, aşçı, esnaf vs) meslek ile uğraşıyordu. Ayrıca bir hasta veteriner hekim idi. Olgular şikayetlerinin başladığı aylara göre ayrıldığında en fazla başvuruların ağustos ayında olduğu görüldü. Semptomların en fazla başladığı mevsim yaz iken, en az görülen mevsimin kış olduğu görüldü. Beklendiği gibi kış aylarında vaka sayısı daha azdı. Olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, meslekleri ve başvuru ayları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Olguların Yaş, Cinsiyet, Yaşadığı Bölge, Meslek, Hayvancılık Faaliyeti ve Başvuru Ayına Göre Sınıflandırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	18.0 - 73.0	31.0	36.1 ± 13.1
Cinsiyet	Kadın		25 43.1%
	Erkek		33 56.8%
Yaşadığı Bölge	Kırsal		37 63.8%
	Kent		21 36.2%

Tablo 3'in devamı arka sayfadadır.

Tablo 3. Olguların Yaş, Cinsiyet, Yaşadığı Bölge, Meslek, Hayvancılık Faaliyeti ve Başvuru Ayına Göre Sınıflandırılması (devamı)

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Meslek			
Asker			1 1.7%
Aşçı			1 1.7%
Çiftçi			5 8.6%
Çoban			2 3.4%
Esnaf			1 1.7%
Ev Hanımı			8 13.8%
Hayvancılık			13 22.4%
İnşaat İşçisi			6 10.3%
İşsiz			8 13.8%
Öğrenci			1 1.7%
Tesisatçı			1 1.7%
Veteriner			1 1.7%
Bilinmiyor			10 17.2%
Hayvancılık	Yok		19 32.8%
	Var		39 67.2%
Başvuru Ayı			
Ocak			1 1.7%
Mart			3 5.2%
Nisan			8 13.8%
Mayıs			8 13.8%
Haziran			8 13.8%
Temmuz			3 5.2%
Ağustos			9 15.5%
Eylül			8 13.8%
Ekim			7 12.1%
Kasım			3 5.2%

Hastalar başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde en sık saptanan şikâyet eklem ağrısı oldu. Hastaların 8'inde (%13.8) ateş, 6'sında (%10.3) bel ağrısı, 5'inde (%8.6) kalça ağrısı ve terleme şikayetleri vardı. Olası bulaş yolu açısından olgular incelendiğinde hastaların 26'sında (%44.8) çiğ süt ve peynir tüketimi, 17'sinde (%29.3) hayvan teması, 8'inde (%13.8) mesleki bulaş mevcuttu. 7 (%12.1) hastanın bulaş yolu bilinmiyordu.

Hastaların 9'unda (%15.5) komorbid hastalık mevcuttu. En sık komorbid hastalık diabetes mellitus idi. Hastaların 4'ünde (%6.8) diabetes mellitus vardı. Kan kültürü üremelerine göre hastalar değerlendirildiğinde hastaların 17'sinde (%30.4) kan kültüründe bakteri üretildi. Klinik formlarına göre hastalar değerlendirildiğinde hastaların 32'si (%55.2) akut, 22'si (%37.9) subakut ve 4'ü (%6.9) kronik evrede başvurduğu

görüldü. Olguların başvuru semptomları, olası bulaş yolları, komorbid hastalıkları, kan kültürü üremeleri ve klinik formları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların Semptom, Olası Bulaş Yolu, Komorbid Hastalık, Kan Kültürü ve Klinik Evrelerine Göre Sınıflandırılması

		n	%
<i>Başvuru Semptom</i>			
Ateş		8	13.8%
Bacak Ağrısı		2	3.4%
Bel Ağrısı		6	10.3%
Boyun Ağrısı		1	1.7%
Eklem Ağrısı		13	22.4%
Ellerde Yanma		1	1.7%
Gece Terlemesi		2	3.4%
Halsizlik		3	5.2%
Halsizlik Ateş		1	1.7%
Kalça Ağrısı		5	8.6%
Karın Ağrısı		1	1.7%
Koltukaltı Şişlik		1	1.7%
Terleme		5	8.6%
Testiste Şişlik		3	5.2%
Üşüme Titreme		2	3.4%
Yaygın Ağrı		3	5.2%
Yürüyememe		1	1.7%
Olası Bulaş Yolu	Bilinmeyen	7	12.1%
	Çiğ süt peynir tüketimi	26	44.8%
	Hayvancılık	17	29.3%
	Mesleki bulaş	8	13.8%
Komorbidite Hastalık	(-)	49	84.5%
	(+)	9	15.5%
<i>Baker Kisti</i>		1	11.1%
<i>Behçet</i>		1	11.1%
<i>Diabetes Mellitus</i>		4	44.4%
<i>Gebelik</i>		1	11.1%
<i>Hipertansiyon</i>		1	11.1%
<i>Tek Böbrek</i>		1	11.1%
Kan Kültürü	(-)	39	69.6%
	(+)	17	30.4%
	Bilgi Yok	2	
Akut-Subakut-Kronik	Akut	32	55.2%
	Subakut	22	37.9%
	Kronik	4	6.9%

Hastalar serum tüp aglütinasyon titrelerine (STA) göre değerlendirildiğinde hastaların 20'sinde (%34.5) titre >1/1280 olduğu görüldü. Hastaların 15'inde (%25.9) 1/320, 11'inde (%19) 1/160, 9'unda(%15.5) 1/640 ve 2'sinde (%3.4) 1/80 olduğu görüldü. Bir hasta; titresi negatif olmasına rağmen kültür üremesi olduğu için seronegatif

bruselloz kabul edildi. Hastaların 14'ü (%24.1) yatırılarak takip edildi. Yatış süreleri ortalama 9.6 ± 5.7 gün idi. Hastaların serum tüp aglütinasyon titreleri, biyobelirteç ve kan değerlerinin en alt ve en üst değerleri, ayaktan-yatışlı takip durumları ve yatış gün sayıları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Olguların Laboratuvar Bulguları ve Yatış Bilgileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Serum Tüp Aglütinasyon Titre	80.0 - 1280.0	640.0	668.1 ± 478.9
1/1280			20 34.5%
1/160			11 19.0%
1/320			15 25.9%
1/640			9 15.5%
1/80			2 3.4%
Negatif R+			1 1.7%
Supar ($\times 10^3$)	0.0 - 614.1	89.8	171.1 ± 168.3
Total Tiyol	0.14 - 0.92	0.40	0.42 ± 0.13
Native Tiyol ($\times 10^3$)	0.0 - 335.0	149.3	156.0 ± 61.7
Beyaz Küre	2610.0 - 15220.0	6950.0	7165.4 ± 2288.9
Nötrofil	940.0 - 10770.0	3750.0	4044.1 ± 1770.1
Lenfosit	810.0 - 4550.0	2450.0	2419.6 ± 756.8
Platelet	58.0 - 525.0	249.0	259.7 ± 74.8
Hemoglobin	10.3 - 17.7	14.2	14.1 ± 1.7
ALT (Alanin Aminotransferaz)	6.0 - 217.0	27.0	36.7 ± 32.6
AST (Aspartat Aminotransferaz)	9.0 - 334.0	25.0	34.1 ± 39.7
Monosit	90.0 - 1290.0	530.0	581.4 ± 243.7
CRP (C-Reaktif Protein)	2.0 - 290.0	3.0	25.2 ± 45.0
Sedimentasyon	2.0 - 105.0	14.5	19.6 ± 16.7
Ferritin	4.0 - 1744.0	96.0	236.4 ± 326.8
IG A (İmmunoglobulin A)	0.08 - 6.76	1.64	1.91 ± 0.98
Prokalsitonin	0.02 - 0.90	0.04	0.08 ± 0.13
ALP (Alkalen Fosfataz)	51.0 - 330.0	100.5	107.2 ± 51.1
Kreatin	0.53 - 1.46	0.76	0.78 ± 0.16
Total Biluribin	0.20 - 1.28	0.56	0.59 ± 0.24
Direk Biluribin	0.13 - 0.54	0.25	0.27 ± 0.10
Semptom Süresi (Ay)	0.10 - 24.00	1.00	2.66 ± 3.97
Klinik Süre (Ay)	2.00 - 15.00	4.00	5.36 ± 3.29
Tedavi Süresi (Ay)	1.50 - 9.00	3.00	2.81 ± 1.64
Yatış (-)			44 75.9%
Yatış (+)			14 24.1%
Yatış Süresi (Gün)	2.0 - 21.0	9.5	9.6 ± 5.7

Tablo 6. Olguların İnterquartile Range (IQR) Sonuçlarına Göre Laboratuvar Bulguları

İnterquartile Range(IQR)	Q1 - Q3	Medyan	Ort.±ss/n-%
Alanin aminotransferaz (ALT)	17.5 - 51.5	27.0	36.7 ± 32.6
Aspartat aminotranferaz (AST)	17.5 - 51.5	25.0	34.1 ± 39.7
C-Reaktif Protein (CRP)	2.0 - 45.5	3.0	25.2 ± 45.0
Sedimentasyon	9.5 - 33.0	14.5	19.6 ± 16.7
Ferritin	69.5 - 407.0	96.0	236.4 ± 326.8

Tüm olgular ele alındığında 28 vakada (%48.2) organ tutulumu vardı. 11 olguda (%18.9) sakroileit, 5 olguda (%8.6) epididimorşit, 4 olguda (%6.8) hepatit, 3 olguda (%5.1) spondilodiskit, 2 olguda (%3.4) artrit, birer olguda da lenfadenopati, lomber apse ve epididimorşit-sakroileit birlikteliği vardı. Hastaların semptom mevcudiyeti ve organ tutulumları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Olguların Semptom, Eşlik Eden Tutulumlarına Göre Sınıflandırılması

		n	%
Ateş	(+)	41	70.7%
	(-)	17	29.3%
Üşüme-Titreme	(+)	27	46.6%
	(-)	31	53.4%
Gece Terlemesi	(+)	48	82.8%
	(-)	10	17.2%
Yaygın Ağrı	(+)	19	32.8%
	(-)	39	67.2%
Kilo Kaybı	(+)	30	51.7%
	(-)	28	48.3%
İştahsızlık	(+)	22	37.9%
	(-)	36	62.1%
Eklem Ağrısı	(+)	46	79.3%
	(-)	12	20.7%
Bel Ağrısı	(+)	34	58.6%
	(-)	24	41.4%
İshal	(+)	1	1.7%
	(-)	57	98.3%
Kabızlık	(+)	7	12.1%
	(-)	51	87.9%
Taze Peynir/Süt	(+)	47	81.0%
	(-)	11	19.0%
<i>Eşlik Eden Organ Tutulumları</i>			
Sakroileit		11	18.9%
Epididimorşit		5	8.6%
Hepatit		4	6.8%
Spondilodiskit		3	5.1%
Artrit		2	3.4%
Lomber abse		1	1.7%
Epididimorşit-Sakroileit		1	1.7%
Lenfadenopati		1	1.7%

Hastaların bildirim oranları incelendiğinde 48’inin (%82.8) bildirimi halk sağlığına yapılmıştır. Hastaların 7’sinde (%12.1) relaps gözlemlendi. Hastaların 40’nın (%69) tanısı hastanemizde konulurken 18’inin (%31) tanısı dış merkezde konulmuş ve 3. basamak hastane olduğumuz için sevk edilmişti. Hastaların 20’si (%34.5) dahiliye polikliniğine başvurmuş ve tanısı konmuştu. Dahiliye polikliniği en fazla tanının konulduğu başvuru polikliniği olmuştur. Ayrıca fizik muayene açısından hastalar

değerlendirildiğinde hastaların 11'inde (%19) hepatomegali, 10'unda (%17.2) splenomegali, 4'ünde (%6.9) lenfadenopati gözlemlenmiştir. Hastaların bildirim oranları, relaps durumları, başvurdukları poliklinikler ve fizik muayene bulguları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Olguların Bildirim, Relaps, Poliklinik Başvuruları ve Fizik Muayene Bulgularına Göre Sınıflandırılması

		n	%
Bildirim	Var	48	82.8%
	Yok	10	17.2%
Relaps	Var	7	12.1%
	Yok	51	87.9%
Yanıt Oranı	Var	58	100.0%
Tanı Hastane-Dış Merkez			
Dış Merkez		15	25.9%
Dış Merkez-Enfeksiyon Polikliniği		2	3.4%
Dış Merkez-Üroloji		1	1.7%
Hastanemizde		40	69.0%
Dış Servise Devir (H)			
Beyin Cerrahi		1	1.7%
Üroloji		3	5.2%
Yok		54	93.1%
Poliklinik Başvurusu			
Acil		3	5.2%
Aile Hekimliği		1	1.7%
Beyin Cerrahi		1	1.7%
Dahiliye		20	34.5%
Enfeksiyon		4	6.9%
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon		2	3.4%
Kulak Burun Boğaz		1	1.7%
Ortopedi		4	6.9%
Üroloji		3	5.2%
Yok		19	32.8%
Lenfadenopati	Var	4	6.9%
	Yok	54	93.1%
Hepatomegali	Var	11	19.0%
	Yok	47	81.0%
Splenomegali	Var	10	17.2%
	Yok	48	82.8%

Hastaların görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde, hastaların 28'ine (%48.2) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekildiği görüldü ve görüntüleme tekniği olarak en fazla MRG tercih edildiği saptandı. MRG'de en fazla saptanan bulgu 12 olgu (%20.7) ile sakroileit idi. İkinci en sık istenen tetkik Ultrasonografi idi ve hastaların 5'inde (%8.6) hepatosplenomegali saptandı. Üçüncü en sık görüntüleme Bilgisayarlı Tomografi (BT) oldu. Hastaların görüntüleme bulguları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Olguların Görüntüleme Bulgularına Göre Sınıflandırılması

		n	%
Bilgisayarlı Tomografi (BT)	Doğal	5	8.6%
	Hepatomegali	1	1.7%
	Hepatosplenomegali	1	1.7%
	Splenomegali	1	1.7%
	Spondilit	1	1.7%
	Yok	49	84.5%
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	Doğal	12	20.7%
	Sakroileit	12	20.7%
	Spondilit Apse	1	1.7%
	Spondilodiskit	3	5.2%
	Yok	30	51.7%
Ultrasonografi (USG)	Artrit	1	1.7%
	Doğal	9	15.5%
	Hepatomegali	2	3.4%
	Hepatosplenomegali	5	8.6%
	Lenfadenopati	2	3.4%
	Orşit	2	3.4%
	Splenomegali	3	5.2%
	Yok	34	58.6%

Hastaların tedavi rejimleri değerlendirildiğinde olguların 25'ine (%43.1) streptomisin doksisisiklin kombinasyonu başlandığı görüldü ve bu kombinasyon en sık başlangıç kombinasyonu idi. Hastaların 20'sine (%34.4) doksisisiklin rifampisin ve 8'ine (%13.7) gentamisin doksisisiklin kombinasyonları başlandığı görüldü. Hastaların tedavi başlangıçları, ilaç değişimleri ve yan etkileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

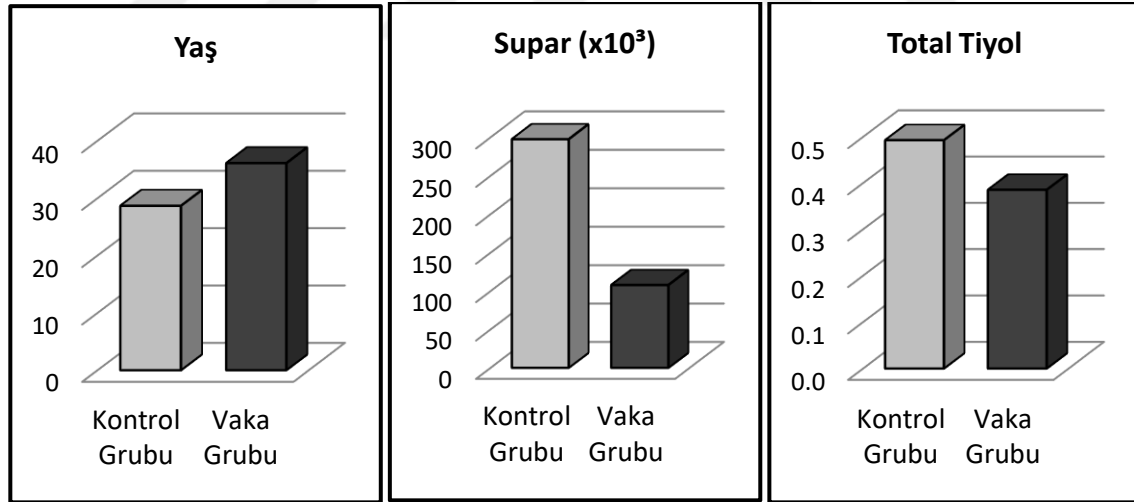
Tablo 10. Olguların Tedavi Rejimleri ve Yan Etkilere Göre Sınıflandırılması

	n	%
Tedavi-		
Gentamisin + Doksisisiklin	8	13.7%
Doksisisiklin + Rifampisin	20	34.4%
Doksisisiklin + Siprofloksasin	1	1.7%
Seftriakson + TMP-SMX	1	1.7%
Seftriakson + Rifampisin	1	1.7%
Seftriakson + Doksisisiklin	1	1.7%
Streptomisin + Doksisisiklin	25	43.1%
Streptomisin + Rifampisin	1	1.7%
Tedavi Yan Etki		
Allerjik Ürtiker (Rifampisin)	2	3.4%
AST- ALT Yüksekliği (Rifampisin)	2	3.4%
Bulantı (Doksisisiklin ve Rifampisin)	2	3.4%
İshal (Rifampisin)	1	1.7%
Fotoonikoliz (Doksisisiklin)	1	1.7%
Kusma (Bilinmiyor)	1	1.7%
Trombosit düşüklüğü	1	1.7%
Yüzde Uyuşma (Rifampisin)	1	1.7%
İşitme Kaybı (streptomisin)	1	1.7%

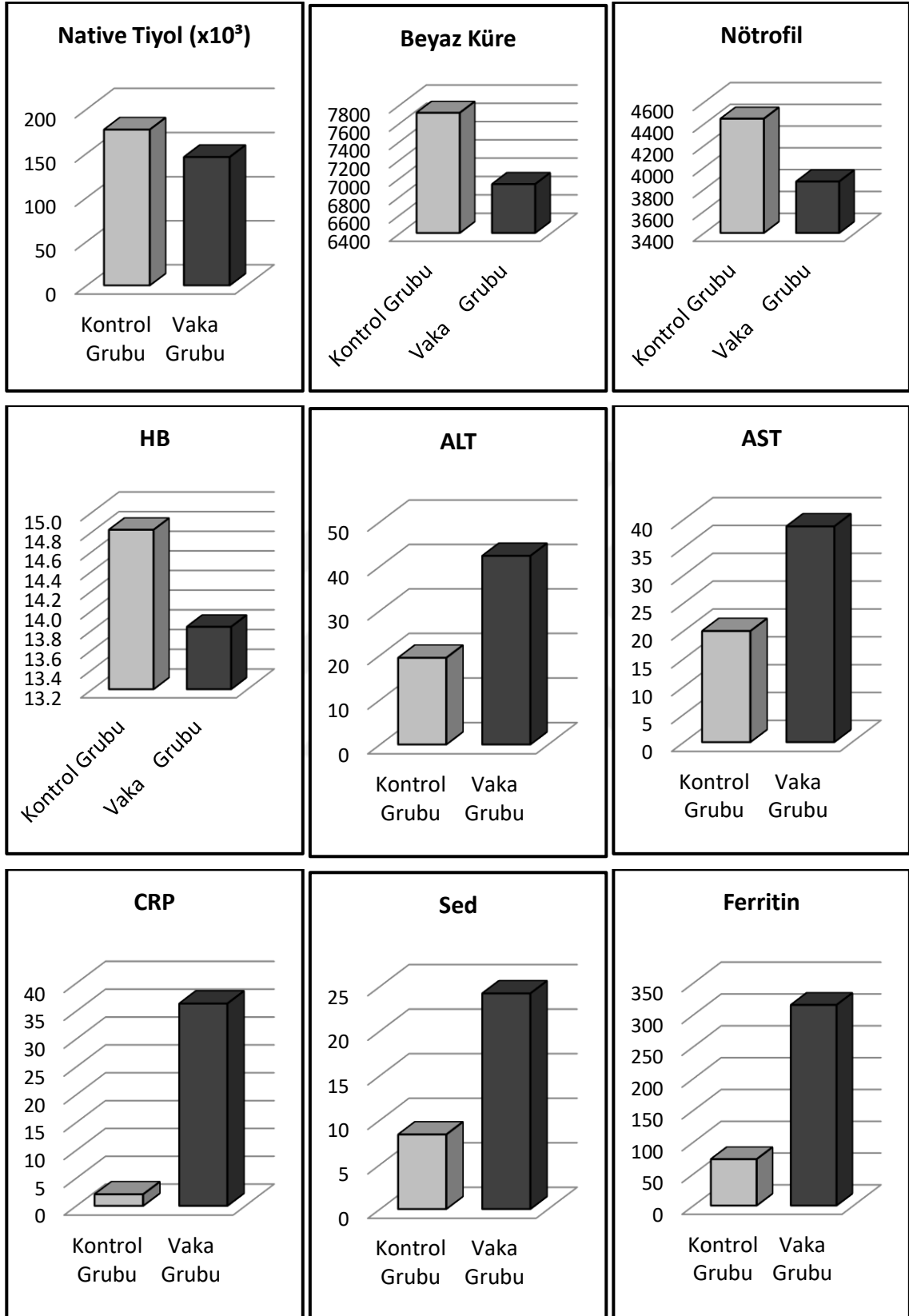
Tablo 11. Olguların Yaş Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularının Vaka-Kontrol Grubu Kıyaslaması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		30.1 ± 8.1	28.5	36.1 ± 13.1	37.5	0.069 ^m
Cinsiyet	Kadın	14	46.6%	25	43.1%	0.647 ^{x²}
	Erkek	16	53.3%	33	56.9%	
Supar (x10 ³)		297.5 ± 202.1	305.4	107.9 ± 102.3	76.4	<0.001 ^m
Total Tiyol		0.49 ± 0.15	0.45	0.39 ± 0.09	0.38	0.001 ^m
Native Tiyol (x10 ³)		176.7 ± 65.8	166.2	145.7 ± 57.3	140.8	0.026 ^t
Beyaz Küre		7709.6 ± 1663.2	7510.0	6930.9 ± 2487.2	6805.0	0.022 ^m
Nötrofil		4447.6 ± 1132.3	4290.0	3870.2 ± 1966.0	3455.0	0.007 ^m
Lenfosit		2516.0 ± 640.0	2550.0	2378.1 ± 803.5	2395.0	0.450 ^t
Platelet		262.8 ± 46.3	254.0	258.3 ± 84.6	248.0	0.802 ^t
Hemoglobin		14.8 ± 1.7	14.9	13.8 ± 1.6	14.0	0.012 ^t
ALT (Alanin Aminotransferaz)		19.4 ± 12.0	15.0	42.3 ± 35.2	33.0	0.001 ^m
AST (Aspartat Aminotransferaz)		19.9 ± 9.7	16.0	38.7 ± 44.5	28.5	0.001 ^m
Monosit		554.4 ± 160.8	530.0	593.1 ± 272.2	525.0	0.702 ^m
CRP (C-Reaktif Protein)		2.1 ± 0.3	2.0	36.3 ± 51.3	16.5	<0.001 ^m
Sedimentasyon		8.4 ± 6.0	7.0	24.2 ± 17.6	22.5	<0.001 ^m
Ferritin		72.9 ± 61.9	54.0	315.3 ± 371.4	194.0	<0.001 ^m
İmmunoglobülin A		1.60 ± 0.67	1.50	2.07 ± 1.08	1.67	0.057 ^m
Prokalsitonin		0.04 ± 0.02	0.04	0.10 ± 0.16	0.05	0.366 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 4. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Ortalama Yaş, suPAR, Total Tiyol, Native Tiyol, Beyaz Küre, Nötrofil Değerlerinin Grafik Gösterimi ve Kıyaslaması



Şekil 5. Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Ortalama Hemoglobın (HB), ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), CRP (C-Reaktif Protein), Sedimentasyon, Ferritin Değerlerinin Grafik Gösterimi ve Kıyaslaması

Tablo 12. Olguların Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularının Kan Kültürü Pozitif-Negatif Grupları Arasındaki Kıyaslaması

		Kan Kültürü (-)		Kan Kültürü (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		36.3 ± 13.3	38.0	35.3 ± 13.6	33.0	0.801 ^t
Cinsiyet	Kadın	20	51.3%	5	29.4%	0.130 ^{x²}
	Erkek	19	48.7%	12	70.6%	
Supar (x10 ³)		118.7 ± 121.5	70.7	89.0 ± 35.6	87.5	0.247 ^m
Total Tirol		0.39 ± 0.09	0.38	0.37 ± 0.11	0.37	0.486 ^t
Native Tirol (x10 ³)		146.7 ± 46.8	139.5	133.3 ± 72.2	132.4	0.409 ^t
Beyaz Küre		7010.5 ± 2485.7	6800.0	6901.8 ± 2617.3	6900.0	0.979 ^m
Nötrofil		3982.1 ± 2019.3	3520.0	3687.6 ± 1969.8	3390.0	0.887 ^m
Lenfosit		2373.1 ± 808.2	2350.0	2489.4 ± 787.6	2650.0	0.620 ^t
Platelet		261.4 ± 87.3	253.0	258.6 ± 82.6	249.0	0.914 ^t
Hemoglobin		14.0 ± 1.6	14.0	13.6 ± 1.5	13.9	0.425 ^t
ALT (Alanin Aminotransferaz)		36.8 ± 28.2	26.0	54.0 ± 47.8	41.0	0.097 ^m
AST (Aspartat Aminotransferaz)		33.4 ± 23.3	27.0	50.1 ± 74.5	31.0	0.382 ^m
Monosit		553.6 ± 261.8	510.0	659.4 ± 289.9	650.0	0.107 ^m
CRP (C-Reaktif Protein)		30.8 ± 56.3	6.0	46.4 ± 38.3	41.0	0.008 ^m
Sedimentasyon		23.2 ± 19.5	20.0	26.3 ± 13.1	27.0	0.196 ^m
Ferritin		273.6 ± 348.2	106.0	322.1 ± 267.0	219.0	0.121 ^m
İmmünglobülin A		1.989 ± 1.124	1.580	2.178 ± 1.010	1.910	0.270 ^m
Prokalsitonin		0.086 ± 0.167	0.030	0.126 ± 0.134	0.070	0.006 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Tablo 13. Olguların Yaş, Cinsiyet ve Laboratuvar Bulgularının Klinik Alt Gruplarda Kıyaslaması

		Akut		Subakut		Kronik		p
		Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Yaş		37.1 ± 13.5	37.5	32.8 ± 12.7	30.5	46.3 ± 4.6	47.0	0.137 ^A
Cinsiyet	Kadın	n-%	12	37.5%	10	45.5%	3	p>0.05 ^{x²}
	Erkek	n-%	20	62.5%	12	54.5%	1	
Supar (x10 ³)		97.4 ± 86.9	77.9	121.1 ± 128.9	69.6	118.9 ± 45.1	120.5	0.291 ^K
Total Tirol		0.39 ± 0.10	0.38	0.38 ± 0.10	0.40	0.35 ± 0.05	0.35	0.653 ^K
Native Tirol (x10 ³)		142.2 ± 69.0	129.7	152.1 ± 39.8	153.3	138.4 ± 41.2	154.6	0.644 ^K

^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 14. Olguların Klinik Alt Gruplarının Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslaması

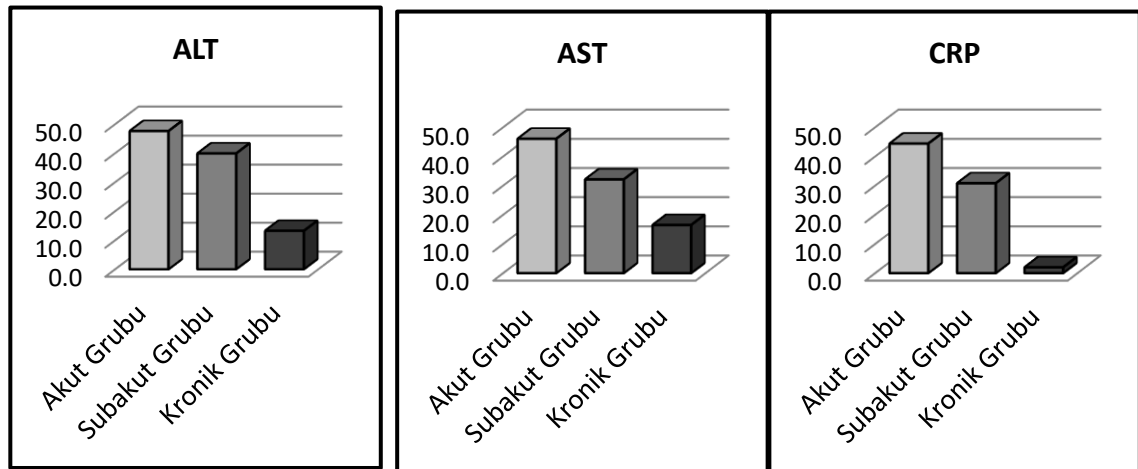
		Akut	Subakut	Kronik	p
		Ort.±ss/n-%	Ort.±ss/n-%	Ort.±ss/n-%	
Beyaz Küre	Ort.±ss	7505.6 ± 2871.3	6237.3 ± 1833.0	6147.5 ± 975.4	0.215 ^K
	Medyan	6905.0	6125.0	6265.0	
Nötrofil	Ort.±ss	4319.7 ± 2344.4	3296.8 ± 1268.1	3427.5 ± 749.4	0.263 ^K
	Medyan	3755.0	3185.0	3405.0	
Lenfosit	Ort.±ss	2429.4 ± 917.1	2339.1 ± 627.2	2182.5 ± 854.9	0.816 ^A
	Medyan	2490.0	2265.0	2255.0	
Platelet	Ort.±ss	261.0 ± 92.0	258.2 ± 81.1	237.5 ± 40.4	0.876 ^A
	Medyan	249.5	254.5	242.0	
Hemoglobin	Ort.±ss	13.9 ± 1.5	13.6 ± 1.8	14.2 ± 1.2	0.666 ^A
	Medyan	14.1	13.7	14.2	

^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Tablo 15. Olguların Klinik Alt Gruplarının Diğer Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslaması

		¹ Akut	² Subakut	³ Kronik	p
		Ort.±ss/n-%	Ort.±ss/n-%	Ort.±ss/n-%	
ALT (Alanin Aminotransferaz)	Ort.±ss	47.6 ± 41.2	39.9 ± 25.3	13.3 ± 4.8	0.031 ^K
	Medyan	35.5 ³	34.5 ³	13.0	
AST (Aspartat Aminotransferaz)	Ort.±ss	46.1 ± 57.8	32.1 ± 15.1	16.5 ± 1.9	0.046 ^K
	Medyan	32.0 ³	27.0 ³	16.0	
Monosit	Ort.±ss	665.9 ± 300.5	520.0 ± 211.3	412.5 ± 148.6	0.057 ^A
	Medyan	640.0	490.0	390.0	
CRP (C-Reaktif Protein)	Ort.±ss	44.4 ± 59.8	30.8 ± 38.7	2.0 ± 0.0	0.016 ^K
	Medyan	24.5 ³	11.0 ³	2.0	
Sedimentasyon	Ort.±ss	26.8 ± 19.5	23.2 ± 14.9	9.5 ± 5.8	0.171 ^A
	Medyan	23.0	23.5	7.5	
Ferritin	Ort.±ss	361.3 ± 379.1	294.8 ± 382.5	60.8 ± 24.1	0.076 ^K
	Medyan	224.5	116.5	60.5	
İmmüoglobülin A	Ort.±ss	2.38 ± 1.32	1.76 ± 0.65	1.58 ± 0.34	0.108 ^K
	Medyan	2.13	1.57	1.46	
Prokalsitonin	Ort.±ss	0.12 ± 0.19	0.09 ± 0.12	0.03 ± 0.01	0.125 ^K
	Medyan	0.05	0.04	0.03	

^A ANOVA / ^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

**Şekil 6.** Klinik Alt Gruplar Arasında Ortalama ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), CRP (C-Reaktif Protein) Değerlerinin Grafik Gösterimi ve Kıyaslaması

5. TARTIŞMA

Akdeniz humması, dalgalı humma veya Malta humması olarak da adlandırılan bruselloz hastalığı, sığır, koyun, keçi, deve gibi hayvanlardan elde edilen gıdaların tüketilmesi ile insanları enfekte eden bir zoonozdur. Tüm dünyada gösterilmiş en yaygın zoonoz kabul edilir ve hala sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda önemli bir halk sağlığı sorunudur (3).

Bruselloz, bakteriyi taşıyan hayvanlarla direk temas veya hayvansal süttten elde edilmiş gıdaların tüketilmesi ile insanlara bulaşabilir. Klinik olarak ateşle seyreden ve düşkünleştirici bir hastalık tablosu sunar. Ateş, kas eklem ağrısı ve daha büyük eklemlerde meydana gelen artralji temel semptomlarıdır. Bruselloz, en büyük mikrobiyolojik taklitçilerden biri olduğundan klinik prezentasyonları çeşitlilik arz eder. Diğer multiorgan tutulumu olan hastalıkları taklit edebilir ve bu sebeple hastalar yanlış tanı ve tedaviler alabilir. Tedavi gecikmeleri nedeniyle hastalar komplikasyonları geliştikten sonra başvurabilir. Brusella türlerinin intrasellüler yaşam döngüsünden dolayı relaps sıklığı fazladır. Özellikle sağlık hizmetlerine ulaşımın zor olduğu bölgelerde ciddi ekonomik sonuçları olan ve morbiditelere sebep olabilen bir hastalıktır (6,17).

Bruselloz cinsiyet fark etmeksizin her yaşta görülebilmektedir. Hastalık görülme yaşı ortalama 15-35 yaş grubundadır (93). Buzgan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1028 bruselloz tanılı olgunun değerlendirildiği çalışmada yaş ortalaması 33.7 ± 16.34 (3-81) tespit edildi (6). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 36.1 ± 13.1 olarak saptandı. Elde ettiğimiz ortalama değerler erişkinlerle yapılan diğer çalışmalardaki değerler ile uyumlu idi.

Çalışmalarda düşük insidansa sahip gelişmiş ülkelerde cinsiyet kıyaslandığında erkek cinsiyetin daha sık tutulduğu fakat ülkemiz gibi endemik özelliklere sahip coğrafyalarda cinsiyet farkının olmadığı vurgulanmaktadır (15,50). Bizim çalışmamızda da erkeklerin oranı %56.9 olarak daha yüksek tespit edilmiştir.

Demiroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %80'inin öyküsünde pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketimi, %14'ünde hayvancılık uğraşı öyküsü, %3.3'ünde mesleki risk (veteriner hekim, kasap, laboratuvar teknisyeni) varlığı saptanmış

(110). Bosilkovski ve arkadaşlarının 550 bruselloz hastasını içeren çalışmasında %61 hastada mesleki maruziyet; %28 hastada potansiyel kontamine gıda öyküsü bildirilmişken %11 hastada bulaş açısından risk faktörü saptanmamış (3). Bizim çalışmamızda olguların %46.6'sında çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsü, %28.3'ünde hayvan teması vardı. %11.6 olguda herhangi bir risk faktörü saptanamadı. Ayrıca bir olgumuz veteriner hekim idi. Bulaş riski açısından en önemli riskin pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi olduğu saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulundu.

Güler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ateş, halsizlik, eklem ve kas ağrısı %86, terleme %72 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur (111). Gür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise artralji %82, üşüme titreme %81, terleme %79 ve ateş %76 olarak tespit edildi (60). Bizim çalışmamızda; birinci sırada başvuru şikâyeti %82.8 ile gece terlemesi iken bunu %79.3 ile kemik-eklem ağrısı, %70.7 ile ateş, %51.7 ile kilo kaybı, %46.6 ile üşüme-titretilme izledi. Çalışmamızda literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Klinik formlardan akut form kliniği ile başvuran olgularda komplikasyonla seyretme oranı %1-30 arasındadır. Brusellozda osteoartiküler tutulum %20-85 arasında, santral tutulum %2-5 arasında, ürogenital sistem tutulumu %2-40 arasında, deri tutulumu %5 oranında görülür (56). Colmenero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteoartiküler komplikasyonlar toplam 113 vaka (%66) ile en sık görülürken, bunu 18 vaka (erkeklerin %5.1'i) ile genitoüriner, %2.5 hepatik, %1.7 nörolojik ve %1.5 oranı ile kalp komplikasyonları izledi. Dokuz hastada (%1.7) birden fazla komplikasyon görüldü (4). Çalışmamızda hastaların %31'inde osteoartiküler tutulumlar (sakroileit, spondilodiskit, lomber abse), %10.3'ünde orşit, %6.8'inde hepatit, %1.7'sinde lenfadenopati tespit edildi.

Hastaların tedavi yan etkileri değerlendirildiğinde hastaların 2'sinde rifampisine bağlı ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz) yüksekliği tespit edildi. Aynı şekilde hastaları 2'sinde ürtiker ve bulantı tespit edildi. Ürtikerler rifampisine, bulantılar ise doksisikline bağlandı. Birer hastada olmak üzere ishal, fotoonikoliz, işitme kaybı, trombosit düşüklüğü ve yüzde uyuşma tespit edildi.

Bruselloz Türkiye'de bildirimi zorunlu hastalıklar grubundadır. Ancak bildirim oranlarının, tahmin edilen vaka sayısı düşünüldüğünde beklenenden önemli ölçüde daha

az olduğu düşünölmektedir (38). Çalışmamızda olguların %82.8'inin halk sağlığına bildirimini yapılmıştır.

Tiyoller, antioksidan savunmada önemli rolleri olan, disülfid bağlarını meydana getirmek için çeşitli oksidasyon reaksiyonlarına giren ve aerobik yaşam formlarında vücudun her yerinde bulunup çok yönlü özellikleri olan moleküllerdir. Disülfid köprüsü olarak da bilinen bağ kovalent bağlarla bağlıdır. Çeşitli tiyol grupları arasında geri dönüşümlü reaksiyonlar oksidatif stres durumunda meydana gelir. Tiyol-disülfid homeostazının korunması için disülfid bağları ile tiyoller arasında indirgenme reaksiyonları olur. Eğer bir biyolojik sistemde prooksidanlar, antioksidanlara karşı seçiliyorsa organizmada oksidatif stres durumunun hakim olduğu söylenebilir. Buna karşı vücut savunması ise, endojen ve eksojen antioksidanların arasındaki sinerji ile sağlanır.

Tiyol disülfid homeostazının korunması hücredeki detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmaları için çok önemlidir. Birçok çalışmada tiyol disülfid homeostazı düzeyleri çeşitli farklı hastalık grupları için ilginç modeller sergilemiştir. Eğer tiyol disülfid homeostazı korunamazsa diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, romatoid artrit gibi multiorgan tutulumu ile giden birçok hastalık oluşması kaçınılmazdır. Ayrıca bu mekanizmadaki bozukluklar kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), Multipl Skleroz ve Amyotrofik Lateral Skleroz ve karaciğer bozukluğu ile de ilişkilendirilmiştir (102,104).

Yukarıda da belirtildiğı üzere birçok enfeksiyon hastalığında total tiyol ve native tiyol seviyeleri etkilenmektedir. Kolgelier ve arkadaşlarının 90 bruselloz hastası ve 27 sağlıklı kontrol grubunun değerlendirildiğı çalışmada, bruselloz hastaları ve sağlıklı kontrol hastaları karşılaştırıldığında; bruselloz hastalarında serum total tiyol ve native tiyol düzeyleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Çalışmada tiyol disülfid homeostazının akut brusellozda hücrel düzeyde bozulduğı ve bu dengenin yeniden düzenlenmesinin tedavide yeni yaklaşımlara umut olabileceğı belirtilmiştir (112).

Karaağaç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası akut bruselloz hastalarının oksidatif stres indeksi (OSI) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tedavi

öncesi oksidan kapasitede artış, antioksidan parametrelerde ise tedavi öncesi azalma olurken tedavi sonrası artış gözlemlenmiştir (113).

Şerefhanoglu ve arkadaşlarının yaptığı bruselloz hastalarına yapmış olduğu çalışmada total antioksidan kapasite (TAC) hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu azalmış aktivitenin hücrelerin oksidatif stres durumunu yansıttığı belirtilmiştir (114).

Bruselloza karşı konak hücre savunmasında oksidan-antioksidan moleküllerin seviyesinin patogeneze önemli rolleri bulunmaktadır. Arslan ve arkadaşlarının 40 sağlıklı ve 40 relaps brusella gelişen hastada yapmış olduğu çalışmada total tiyol seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, native tiyol seviyeleri anlamlı bir şekilde azalmıştır. Çalışmada oksidatif stres belirteçlerinin nüksü belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (115).

Enfeksiyon ilişkili birçok hastalıkta hücre içi ve hücre dışı bakteri ve parazitleri öldürmek için reaktif oksijen türlerini üreten hücrelerin aktiflendiği bilinmektedir. Esen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 bruselloz hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış. Total tiyol seviyeleri bruselloz grubunda anlamlı seviyede düşük bulunmuş. Total oksidan seviye (TOS) ile ters korelasyonu vurgulanmış ancak native tiyol seviyeleri incelenmemiş. Ayrıca brusellozda konağın oksidatif strese karşı azalan etkisinin düşük total tiyol seviyelerine bağlanabileceği belirtilmiştir (116).

Literatür çalışmalarına benzer şekilde bizim yapmış olduğumuz çalışmada; total tiyol seviyeleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p=0,001$). Benzer şekilde native tiyol seviyeleri de vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p=0,026$). Bu sonuca göre; brusella hastalarında tiyol disülfid homeostazı parametrelerinin serumda seviyelerinin düştüğünü ve hastaların tanısında ve hasta izleminde serumda total tiyol ve native tiyol değerinin ölçülmesinin yararlı olacağını söyleyebiliriz. Alt grup analizlerine baktığımızda; akut, subakut ve kronik gruplarda total tiyol ve native tiyol seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca kültür pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında da gruplarda total tiyol ve native tiyol seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kültür üremesi olan ve olmayan alt gruplarda bu moleküllerin tanı ve takip açısından olası değerlerini

belirlemek açısından total tiyol ve native tiyol'le yapılabilecek daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

suPAR, hem sağlıklı hem hasta gruplarında, vücutta meydana gelen olumsuz klinik kötü gidişatla ilişkili morbiditeyi belirleyen bir biyobelirteçtir. suPAR sepsis, renal hastalıklar, kardiyak hastalıklarda enflamasyonun göstergesi olarak incelenmiştir. Birçok hastalıkta arttığı için hastalığa özgün bir biyobelirteç değildir. Alta yatan inflamatuvar süreçleri belirlediği düşünülmektedir. uPAR'ın ise vücutta proliferasyon, migrasyon, adezyon, anjiyogenez ve inflamatuvar yanıtta kritik rolleri vardır. uPAR'ın yıkımı sonrası, çözünür şekli olan suPAR kana karışmış olur. suPAR'ın dolaşımdaki seviyeleri immün sistem aktiflenme miktarını ve vücudun iltihaplanma seviyesini yansıtmaktadır. Diğer biyobelirteçler olan CRP, IL-6, TNFa ile arasında pozitif korelasyon mevcuttur. suPAR'ın kandaki yüksekliği enfeksiyon ilişkili olmayan inme, iskemik kalp hastalığı, tip 1 diyabet, farklı kanser türleri, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca, artan suPAR seviyeleri enfeksiyon ilişkili COVID-19, hepatit B ve C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, tüberküloz, sıtma, hantavirüs ve kırım-kongo kanamalı ateşi ile ilişkili bulunmuştur (101).

suPAR'ın plasminojen aktivasyon kaskadında yer alan ve inflamatuvar süreçlerde önemli rolü olan bir biyolojik belirteç olma özelliği vardır. Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu 50 sağlıklı gönüllü ve 125 akut brusellozlu vaka grubunu içeren çalışmada vaka grubunda suPAR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş. Çalışmada kan kültürü üremesi olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında ise iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bizim de çalışmamızda benzer şekilde kan kültürü pozitifliği olan grupla kan kültürü negatif grup arasında suPAR düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,247$) (117).

Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada intrasellüler, ekstrasellüler, viral enfeksiyon grupları ve kontrol grubunun suPAR, prokalsitonin, CRP, WBC, nötrofil yüzdeleri karşılaştırılmış. Çalışmada intasellüler ve ekstrasellüler enfeksiyon gruplarında suPAR seviyeleri kontrol ve viral gruplarından anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş ancak intasellüler ve ekstrasellüler bakteriyel enfeksiyonlar arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Prokalsitonin düzeylerine bakıldığında intrasellüler enfeksiyonlarda

prokalsitonin seviyesinin yükselmediği gözlenmiştir. Bizim de çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında prokalsitonin seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,366$). CRP düzeyine bakıldığında intrasellüler ve ekstrasellüler bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bizim de çalışmamızda vaka grubunda, kontrol grubuna göre CRP seviyeleri anlamlı bir şekilde yükselmiştir ($p<0,001$). WBC ve nötrofil sayılarının minimal yükseldiği veya artmadığı belirtilmiş özellikle bruselloz hastalarda diğer gruplara göre daha düşük olduğu vurgulanmıştır. Bizim de çalışmamızda WBC ve nötrofil sayıları vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,022$) (118).

Torlar ve arkadaşlarının 46 bruselloz ve 35 sağlıklı kontrol grubunda bruselloz hastalarında yaptığı çalışmada suPAR seviyeleri açısından vaka grubunda suPAR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş. Çalışmada akut, subakut ve kronik gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bizim de çalışmamızda alt grup analizinde benzer şekilde akut, subakut ve kronik gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,291$) (119).

suPAR birçok enfektif hastalığın tanı ve takibinde kullanılan faydalı bir moleküldür. Karsen ve arkadaşlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası bruselloz hastalarının suPAR seviyelerini kıyasladığı çalışmada tedavi öncesi ile sonrası suPAR seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuş. Ayrıca kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grupta suPAR seviyeleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş. Çalışmada ayrıca suPAR'ın bruselloz hastalarının tanı ve takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir (120).

Yukarıda da belirtildiği gibi literatürdeki birçok çalışma suPAR düzeylerinin inflamatuvar hastalıklarda yükseldiği ve tanı ve tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak Maas ve arkadaşlarının Fokal Segmental Glomerüler Skleroz hastaları üzerinde yapmış olduğu derlemede suPAR seviye takibinin şu anda rutin klinik uygulamada karar vermede değerli olmadığı belirtilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda ise literatürdeki birçok çalışmanın aksine suPAR düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Akut, subakut ve kronik klinik formlar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,291$). Alt grup analizinde ise, kültür üremesi olan ve olmayan grup arasında anlamlı

bir fark izlenmemiştir ($p=0,247$). Kùltür üremesi olan ve olmayan grupta ve klinik formlar arasında suPAR'ın klinik tanı ve takipteki değeriini saptamak açısından, olası daha yüksek sayıda hasta, kontrol grubu ile yapılabilecek ve daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Literatür çalışmaları incelendiğinde, benzer şekilde bizim çalışmamızda da bruselloz hastalarında serumda total tiyol, native tiyol düzeyleri azalmaktadır. Bu açıdan bruselloz tanısında faydalı olabileceklerini düşünmekteyiz.
2. Literatürdeki suPAR düzeylerinin araştırıldığı birçok enfektif ve enfeksiyon dışı sistemik hastalıkta arttığı belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda suPAR seviyeleri vaka grubunda daha düşük bulunmuştur. suPAR'ın bruselloz hastalarının tanısındaki rolü ile ilgili çok merkezli ve geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.
3. Çalışmamızda brusella hastalarından alınan serum kanlarında ölçülen total tiyol, native tiyol ve suPAR düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca akut, subakut ve kronik klinik formlarda bu düzeyler karşılaştırıldı. Bu biyobelirteçlerin brusella hastalığının seyrindeki öneminin net olarak anlaşılabilmesi için tanı anında, tedavi süresi boyunca ve tedavi sonrası serum düzeylerinin ölçülmesi ve daha geniş hasta ve kontrol grubunda çok merkezli prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
4. Çalışmamızda kültür üremesi olan ve olmayan gruplarda total tiyol, native tiyol ve suPAR düzeyleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Benzer şekilde bu biyobelirteçlerin hastalığın ağırlığı ile korelasyonunu değerlendirmek için daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.
5. Çalışmamızda da görüldüğü üzere bruselloz birçok kliniğe başvurabilmekte ve farklı şikayetler ile prezente olabilmektedir. Bruselloz çok iyi bir taklitçi olduğundan epididimorşit, sakroileit, endokardit, ishal gibi semptomlarla özellikle dahiliye, üroloji, kardiyoloji gibi farklı kliniklerine de başvurabilmektedir. Bu yüzden farklı bölümlerce de bruselloz kliniği bilinmeli ve ayırıcı tanıları arasında bulundurulmalıdır.
6. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde çiğ süt ve süt ürünlerinin pastörizasyonu önemlidir. Veteriner ve laboratuvar çalışanlarında

riskli temas öncesi eldiven, gözlük ve önlük ile müdahalede bulunulması gibi tedbirlerin alınmasının önemine vurgu yapıyoruz.

7. Bruselloz komplikasyonları, erken tedavi başlanması halinde çoğunlukla geri dönüşümlü olduğu ve sekelsiz iyileştiği için erken tanı ve tedavi önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Doganay, Mehmet, and Bilgehan Aygen. "Human brucellosis: an overview." *International journal of infectious diseases* 7.3 (2003): 173-182.
2. Hull, Noah C., and Brant A. Schumaker. "Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine." *Infection ecology & epidemiology* 8.1 (2018): 1500846.
3. Bosilkovski, Mile, Morven S. Edwards, and S. B. Calderwood. "Brucellosis: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis." *UpToDate* (2022).
4. Colmenero, J. D., et al. "Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases." *Medicine* 75.4 (1996): 195-211.
5. Rossetti, Carlos A., et al. "Systems biology analysis of *Brucella* infected Peyer's patch reveals rapid invasion with modest transient perturbations of the host transcriptome." *PloS one* 8.12 (2013): e81719.
6. Buzgan, Turan, et al. "Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature." *International journal of infectious diseases* 14.6 (2010): e469-e478.
7. Corbel, Michael J. *Brucellosis in humans and animals*. World Health Organization, 2006.
8. Wittenhagen, P., et al. "The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality." *Clinical Microbiology and Infection* 10.5 (2004): 409-415.
9. Biswas, Saibal, Asiya Seema Chida, and Irfan Rahman. "Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling." *Biochemical pharmacology* 71.5 (2006): 551-564.
10. Gwida, Mayada, et al. "Brucellosis-regionally emerging zoonotic disease?." *Croatian medical journal* 51.4 (2010): 289-295.
11. Dashti, Anahita Sanaei, and Abdollah Karimi. "Skeletal involvement of *Brucella melitensis* in children: a systematic review." *Iranian Journal of Medical Sciences* 38.4 (2013): 286.
12. D'Anastasio, Ruggero, et al. "Possible brucellosis in an early hominin skeleton from Sterkfontein, South Africa." *PloS one* 4.7 (2009): e6439.
13. Bennett, John E., Raphael Dolin ve Martin J. Blaser. *Mandell, Douglas ve Bennett'in İlkeleri ve Enfeksiyon Hastalıkları E-Kitabı*. Elsevier Sağlık Bilimleri, 2019.
14. Çakır, Şahin, and Murat Yıldırım. "Türkiye'de küçük ruminantlarda brusellozun kontrol ve eradikasyon stratejileri." *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 11.2 (2018): 98-104.
15. Yüce A, Alp Çavus S; Türkiye'de Bruselloz Genel Bakış, Klimik Derg 2006; 19(2):87-97.
16. Pappas, Georgios, et al. "The new global map of human brucellosis." *The Lancet infectious diseases* 6.2 (2006): 91-99.
17. Gül, Serdar, et al. "Seroprevalence of brucellosis among children in the Middle Anatolia Region of Turkey." *Journal of Health, Population, and Nutrition* 32.4 (2014): 577.

18. Murat, A. R. A. L., et al. "Kahramanmaraş il merkezinde bruselloz hastalığının seroprevalansı." *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 4.1 (2011): 17-23.
19. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoontikvektorel-bruselloz/istatistik>
20. Shamo'on, Hiyam, and Mousa Izzat. "Congenital brucellosis." *The Pediatric infectious disease journal* 18.12 (1999): 1110-1111
21. Percin, Duygu. "Microbiology of brucella." *Recent patents on anti-infective drug discovery* 8.1 (2013): 13-17.
22. Çelebi, S., & Hacımustafaoğlu, M. (2004). Brusellozis. *Güncel Pediatri*, 2(1), 39-43.
23. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M,Eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:897-909
24. Ergönül, Ö., et al. "Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections." *Journal of Hospital Infection* 56.3 (2004): 223-227.
25. Gorbach, Sherwood L., John G. Bartlett, and Neil R. Blacklow, eds. *Infectious diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
26. Christopher, Supriya. "Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis." *Journal of laboratory physicians* 2.02 (2010): 055-060.
27. Cutler, S. J., A. M. Whatmore, and N. J. Commander. "Brucellosis—new aspects of an old disease." *Journal of applied microbiology* 98.6 (2005): 1270-1281.
28. Casabuono, Adriana C., et al. "New features in the lipid A structure of *Brucella suis* and *Brucella abortus* lipopolysaccharide." *Journal of The American Society for Mass Spectrometry* 28.12 (2017): 2716-2723.
29. Franco, María Pía, et al. "Human brucellosis." *The Lancet infectious diseases* 7.12 (2007): 775-786.
30. Plommet, Michel. "Brucella suis ve diğer *Brucella* türlerinin büyümesi için minimum gereksinimler." *Zentralblatt für Bakteriologie* 275.4 (1991): 436-450.
31. Petersen, Erik, et al. "Erythritol triggers expression of virulence traits in *Brucella melitensis*." *Microbes and infection* 15.6-7 (2013): 440-449.
32. Gorvel, Jean Pierre, and Edgardo Moreno. "Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication." *Veterinary microbiology* 90.1-4 (2002): 281-297.
33. Eskazan, Ahmet Emre, et al. "Two cases of autoimmune hemolytic anemia secondary to brucellosis: a review of hemolytic disorders in patients with brucellosis." *Internal Medicine* 53.11 (2014): 1153-1158
34. Yagupsky, P. "Detection of *Brucellae* in blood cultures." *Journal of clinical microbiology* 37.11 (1999): 3437-3442
35. Jumas-Bilak, Estelle, et al. "Differences in chromosome number and genome rearrangements in the genus *Brucella*." *Molecular microbiology* 27.1 (1998): 99-106.
36. Allardet-Servent, A., et al. "DNA polymorphism in strains of the genus *Brucella*." *Journal of Bacteriology* 170.10 (1988): 4603-4607.

37. Cengiz, A. Tevfik, and G. İştar Dolapçı. "Brucella'ların Özellikleri ve Brusellozda Tanı Yöntemleri." *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 50.1 (1997).
38. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Mikrobiyolojik Tanımlama / Bakteriyoloji, Sürüm: 1.1 / B-MT-19 / :: Bruselloz., 01.01.2015: p. 1-27.
39. Cloeckaert, Axel, Maggy Grayon, and Olivier Grépinet. "Identification of *Brucella melitensis* vaccine strain Rev. 1 by PCR-RFLP based on a mutation in the *rpsL* gene." *Vaccine* 20.19-20 (2002): 2546-2550.
40. Głowacka, Patrycja, et al. "–Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment." *Polish journal of microbiology* 67.2 (2018): 151-161.
41. Lapaque, Nicolas, et al. "Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor." *Current opinion in microbiology* 8.1 (2005): 60-66.
42. Lin, G. Z., Zheng, F. Y., Zhou, J. Z., Gong, X. W., Wang, G. H., Cao, X. A., & Qiu, C. Q. (2011). Loop-mediated isothermal amplification assay targeting the *omp25* gene for rapid detection of *Brucella* spp. *Molecular and Cellular Probes*, 25(2-3), 126-129.
43. Boschirolı, Maria-Laura, Vincent Foulongne, and David O'Callaghan. "Brucellosis: a worldwide zoonosis." *Current opinion in microbiology* 4.1 (2001): 58-64.
44. Ariza, J., et al. "Specific antibody profile in human brucellosis." *Clinical infectious diseases* 14.1 (1992): 131-140.
45. Ko, Jinkyung, Annette Gendron-Fitzpatrick, and Gary A. Splitter. "Susceptibility of IFN regulatory factor-1 and IFN consensus sequence binding protein-deficient mice to brucellosis." *The Journal of Immunology* 168.5 (2002): 2433-2440.
46. Gul HC, ErdemH. Brucellosis. Ed: Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser MJ. Vol. 9, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. p. 2753–2758, Philadelphia 2019
47. Galinska, Elzbieta Monika, and Jerzy Zagórski. "Brucellosis in humans- etiology, diagnostics, clinical forms." *Annals of agricultural and environmental medicine* 20.2 (2013).
48. Andriopoulos, Panos, et al. "Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases." *International journal of infectious diseases* 11.1 (2007): 52-57.
49. Probert, William S., et al. "Real-time multiplex PCR assay for detection of *Brucella* spp., *B. abortus*, and *B. melitensis*." *Journal of clinical microbiology* 42.3 (2004): 1290-1293.
50. Aygen, B. İ. L. G. E. H. A. N., Doğanay, M., Sümerkan, B., Yildiz, O. R. H. A. N., & Kayabaş, Ü. (2002). Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Medecine et maladies infectieuses*, 32(9), 485-493.
51. Mousa, Abdul Rahman M., et al. "Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases." *Reviews of infectious diseases* 9.3 (1987): 531-543.
52. Doganay, Mehmet, and Bilgehan Aygen. "Human brucellosis: an overview." *International journal of infectious diseases* 7.3 (2003): 173-182.

53. Ficht, Thomas A. "Intracellular survival of Brucella: defining the link with persistence." *Veterinary microbiology* 92.3 (2003): 213-223.
54. Dilmener M. Bruselloz'un klinik prezentasyonları. *Klimik Derg* 1990;3: 23-5.
55. Ariza, J. F. R. G. P., et al. "Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 28.4 (1985): 548-551.
56. Kocak, Izzet, et al. "Relapse of brucellosis simulating testis tumor." *International journal of urology* 11.8 (2004): 683-685.
57. Ertek, Mustafa, et al. "Complications of Brucella infection among adults: an 18-year retrospective evaluation." *Turkish Journal of Medical Sciences* 36.6 (2006): 377-381.
58. Unuvar, Gamze Kalin, Aysegul Ulu Kilic, and Mehmet Doganay. "Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis." *Northern clinics of Istanbul* 6.4 (2019): 415.
59. Aziz, Shahid, Awadh Rahail Al-Anazi, and Abdulkarim Ibrahim Al-Aska. "A review of gastrointestinal manifestations of Brucellosis." *Saudi Journal of Gastroenterology* 11.1 (2005): 20.
60. Gür, Ali, et al. "Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey." *Yonsei medical journal* 44.1 (2003): 33-44.
61. Akıncı, Esragül, et al. "Şiddetli trombositopeni ile başvuran bir bruselloz olgusu." *Türk J Haematol* 20.1 (2003): 43-45.
62. Çelen MK. Komplike Bruselloz. *ANKEM Derg* 2006; 20: 214-218.
63. Tohme, Aline, et al. "Human brucellosis in Lebanon. Clinical features and therapeutic responses in 88 patients." *Le Journal Medical libanais. The Lebanese Medical Journal* 52.3 (2004): 149-155.
64. Karaoğlu, İlkay, et al. "Nörobruselloz tarafından sinir sistemi tutulumunun farklı belirtileri." *Nörobilim Dergisi* 13.3 (2008): 283-287.
65. Sasmazel, Ahmet, et al. "Treatment of Brucella endocarditis: 15 years of clinical and surgical experience." *The Annals of thoracic surgery* 89.5 (2010): 1432-1436.
66. Hadjinikolaou, L., et al. "Successful management of Brucella mellitensis endocarditis with combined medical and surgical approach." *European journal of cardio-thoracic surgery* 19.6 (2001): 806-810
67. Kerem, Eitan, et al. "Pleural fluid characteristics in pulmonary brucellosis." *Thorax* 49.1 (1994): 89-90.
68. Hatipoglu, Cigdem Ataman, et al. "Pulmonary involvement in brucellosis." *Journal of Infection* 51.2 (2005): 116-119.
69. Pappas, Georgios, et al. "Brucellosis and the respiratory system." *Clinical Infectious Diseases* 37.7 (2003): e95-e99.
70. Shoja, Mohammadali M., et al. "Brucellosis mimicking vasculitis in a patient with renal failure and peripheral neuropathy." *The American journal of the medical sciences* 336.3 (2008): 285-287.
71. Navarro-Martinez, Amalia, et al. "Epididymo-orchitis due to Brucella mellitensis: a retrospective study of 59 patients." *Clinical infectious diseases* 33.12 (2001): 2017-2022.

72. Saraç, Özge, et al. "Brusellozlu Bir Olguda İdyopatik İntrakranyal Hipertansiyon: Olgu Sunumu."
73. Erdem, Hüseyin Aytaç, et al. "Yaygın Makülopapüler Döküntü ile Seyreden Bir Bruselloz Olgusu." *ANKEM Dergisi* 28.3 (2014): 110-113.
74. Elidan, J., et al. "Ear involvement in human brucellosis." *The Journal of Laryngology & Otology* 99.3 (1985): 289-291.
75. Ruiz, Joaquin, et al. "Diagnosis of brucellosis by using blood cultures." *Journal of Clinical Microbiology* 35.9 (1997): 2417-2418.
76. Marin, CM, JL Alabart ve JM Blasco. "İki Brucella seçici besiyerinde bulunan antibiyotiklerin Brucella abortus, B. melitensis ve B. ovis'in büyümesi üzerindeki etkisi." *Journal of Clinical Microbiology* 34.2 (1996): 426-428.
77. Öncel, Selim. "Brucella enfeksiyonları: Değerlendirme ve yönetim." *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2.3 (2016): 25-30.
78. Dahouk, Sascha Al, et al. "Identification of Brucella species and biotypes using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)." *Critical reviews in microbiology* 31.4 (2005): 191-196.
79. Rubach, Matthew P., et al. "Brucellosis in low-income and middle-income countries." *Current opinion in infectious diseases* 26.5 (2013): 404.
80. Araj, George F. "Update on laboratory diagnosis of human brucellosis." *International journal of antimicrobial agents* 36 (2010): S12-S17.
81. Cengiz, A. Tefik, and G. İftar DOLAPÇI. "Brucella'ların Özellikleri ve Brusellozda Tanı Yöntemleri." *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 50.1 (1997).-
82. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *Ankem Dergisi* 2003;17:336-339.
83. Lucero, Nidia E., et al. "Unusual clinical presentation of brucellosis caused by Brucella canis." *Journal of medical microbiology* 54.5 (2005): 505-508.
84. Tümtürk, A., M. Yetkin, and N. Tülek, Kılıç D. Brusellozun tanı ve takibinde serum aglütinasyon testi ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yönteminin yeri. *Klinik Derg*, 2004. 17(2): p. 107-112.
85. Al Dahouk, Sascha, et al. "Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis." *Clinical laboratory* 49.11-12 (2003): 577-589.
86. Nielsen, K., and D. Gall. "Fluorescence polarization assay for the diagnosis of brucellosis: a review." *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 22.3 (2001): 183-201.
87. Al Dahouk, S., L. D. Sprague, and H. Neubauer. "New developments in the diagnostic procedures for zoonotic brucellosis in humans." *Rev Sci Tech* 32.1 (2013): 177-88.
88. Altuglu, Imre, et al. "Evaluation of Brucella dipstick assay for the diagnosis of acute brucellosis." *Diagnostic Microbiology and infectious disease* 44.3 (2002): 241-243.
89. Ardic, Nurittin, et al. "Comparison of Coombs' and immunocapture-agglutination tests in the diagnosis of brucellosis." *Chinese medical journal* 118.03 (2005): 252-254.
90. Kulkarni, Suraj Kumar, Shivakumar Bhairappa ve Kapil Rangan. "Dört kapakçığın hikayesi: Brucella endokarditinin sonucu: bir vaka serisi." *European Heart Journal-Case Reports* 3.2 (2019): ytz035.

91. Günal, Özgür, et al. "Osteoartiküler Bruselloz." *Klimik Journal/Klimik Dergisi* 24.2 (2011).
92. Şafak Şahlan, Tuluhan Yunus Emre, et al. "Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında klinik bulgular ve radyoloji.
93. Selçuk, K. A. Y. A. "Bruselloz ve tedavi sorunu." *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 20.3 (2006): 227-230.
94. Ariza, Javier, et al. "Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations." *PLOS medicine* 4.12 (2007): e317.
95. Tanir, Gonul, Sehra B. Tufekci, and Nilden Tuygun. "Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children." *Pediatrics International* 51.1 (2009): 114-119.
96. Solera, Javier. "Update on brucellosis: therapeutic challenges." *International journal of antimicrobial agents* 36 (2010): S18-S20.
97. Ulu-Kilic, A. Y. Ş. E. G. Ü. L., et al. "Update on treatment options for spinal brucellosis." *Clinical microbiology and infection* 20.2 (2014): O75-O82.
98. Erdem, Hakan, et al. "Nörobrusellozda antibiyotik kombinasyonlarının etkinliği ve tolere edilebilirliği: İstanbul çalışmasının sonuçları." *Antimikrobiyal ajanlar ve kemoterapi* 56.3 (2012): 1523-1528.
99. Backes, Yara, et al. "Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review." *Intensive care medicine* 38 (2012): 1418-1428.
100. Donadello, Katia, et al. "suPAR as a prognostic biomarker in sepsis." *BMC medicine* 10 (2012): 1-9.
101. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2021;12:780641.
102. Sen, Chandan K., and Lester Packer. "Thiol homeostasis and supplements in physical exercise." *The American journal of clinical nutrition* 72.2 (2000): 653S-669S.
103. Gumusyayla, Sadiye, et al. "A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis." *Acta neuropsychiatrica* 28.6 (2016): 315-320.
104. Erel, Ozcan, and Salim Neselioglu. "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis." *Clinical biochemistry* 47.18 (2014): 326-332.
105. Turell, Lucía, Rafael Radi, and Beatriz Alvarez. "The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes." *Free Radical Biology and Medicine* 65 (2013): 244-253.
106. Matteucci, Elena, and Ottavio Giampietro. "Thiol signalling network with an eye to diabetes." *Molecules* 15.12 (2010): 8890-8903.
107. Go, Young-Mi, and Dean P. Jones. "Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease." *Free Radical Biology and Medicine* 50.4 (2011): 495-509.
108. Tetik, Sermin, et al. "Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients." (2010).
109. Sbrana, Elena, et al. "Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients." *Electrophoresis* 25.10-11 (2004): 1522-1529.

110. Demiroğlu, Y. Ziya, et al. "Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases." *Mikrobiyoloji Bulteni* 41.4 (2007): 517-527.
111. Güler, Muharrem, Meltem Avcı, and Altan Gökgöz. "Doksan Altı Bruselloz Vakası: Retrospektif Bir Değerlendirme/Doksan Altı Bruselloz Olgusu: Retrospektif Bir Değerlendirme." *KLİMİK Dergisi* 32.2 (2019): 168-174.
112. Kolgelier, Servet, et al. "Impaired thiol-disulfide balance in acute brucellosis." *Japanese journal of infectious diseases* 70.3 (2017): 258-262.
113. Karaagac, Leman, et al. "Decreasing oxidative stress in response to treatment in patients with brucellosis: could it be used to monitor treatment?." *International Journal of Infectious Diseases* 15.5 (2011): e346-e349.
114. Serefhanoglu, Kivanc, et al. "Evaluation of oxidative status in patients with brucellosis." *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 13 (2009): 249-251.
115. Aslan, Mehtap Hülya, et al. "Thiol/disulphide balance and ischemia modified albumin levels in relapsed brucellosis patients." *The European Research Journal* 8.1 (2022): 59-64.
116. Esen, Ramazan, et al. "Serum paraoxonase activity, total thiols levels, and oxidative status in patients with acute brucellosis." *Wiener Klinische Wochenschrift* 127 (2015): 427-433.
117. Demir, Nazlım Aktuğ, et al. "The Importance of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Patients with Acute Brucellosis." *Nobel Medicus Journal* 11.1 (2015).
118. Lin, Mei-Fang, et al. "Evaluation of the clinical diagnostic value of traditional inflammatory markers and novel biomarkers in intracellular bacterial bloodstream infections." *Cytokine* 136 (2020): 155238.
119. Torlar, Meltem Öner. *Brusellozda Kan Soluble Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptör (SuPAR) Miktarının Tanısal Değeri*. Diss. Bursa Uludağ University (Turkey), 2014.
120. Karsen, Hasan, et al. "Can mannose-binding lectin and plasma level of soluble urokinase receptor be used in diagnosis and treatment monitorization of brucellosis patients?." *Mikrobiyoloji Bulteni* 46.3 (2012): 519-521.
121. Maas, Rutger JH, Jeroen KJ Deegens, and Jack FM Wetzels. "Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure?." *Pediatric nephrology* 28 (2013): 1041-1048.