



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

**VİTAMİN D VE VİTAMİN D RESEPTÖR
DÜZEYLERİNİN BRUSELLOZ GELİŞİMİ VE
HASTALIĞIN SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özay AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Behice KURTARAN**

ADANA- 2011



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

**VİTAMİN D VE VİTAMİN D RESEPTÖR
DÜZEYLERİNİN BRUSELLOZ GELİŞİMİ VE
HASTALIĞIN SEYRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özay AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Behice KURTARAN**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu Proje no:
TF2009LTP36 tarafından desteklenmiştir.**

ADANA- 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini paylaştığım, asistanı olmaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Behice Kurtaran'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, ihtiyacım olan çalışma ortamının ve zamanın temininde katkıda bulunan değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Hasan S.Z. Aksu'ya, düzenli ve disiplinli çalışmasını, etik anlayışını ve mesleğine olan hakimiyetini kendime örnek aldığım Prof. Dr. Yeşim Taşova'ya, başasistanlığım süresince her türlü sıkıntıda sevgisiyle ve desteğiyle yanımda olan, sorunlara birlikte çözüm ürettiğimiz asistan sorumlusu hocamız Yard. Doç. Dr. A. Seza İnal'a, sıkıntılı günlerimde rahatlıkla konuşabildiğim, o içten ve samimi gülüşüyle her zaman yanımda olan Yard. Doç. Dr. Aslıhan Candevir Ulu'ya teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonum süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, farklı bir klinik bakış açısı edinmemi sağlayan, ilgi ve anlayışını esirgemeyen Prof. Dr. Semra Paydaş'a, Doç. Dr. Emel Gürkan'a teşekkür ederim.

İstatistiksel verilerin analizindeki değerli katkı ve yardımları için Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na, Araş. Gör. Dr. Nazif Çalış'a teşekkür ederim. Çalışmamın sürdürülmesinde hastalarını benimle paylaşarak desteğini esirgemeyen Adana Devlet Hastanesi'nden Uz. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, servisin vazgeçilmez üyeleri olan sevgili hemşire hanımlara, her zaman hayata pozitif bakış açısıyla yaklaşp stresli günlerimde dert ortağım olan poliklinik hemşiremiz değerli Havva Özkılıç'a, klinik personeli arkadaşlarıma, sekreterlerime teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince beni hiç yalnız bırakmayan ve sevgisiyle daima yanımda olduğunu hissettiren, her zaman her konuda en büyük destekçim olan hayat arkadaşım, canım eşim Mete Akyıldız'a teşekkür ederim.

Günler ve gecelerce işim uğruna ondan uzak kalmama rağmen beni sevmekten asla vazgeçmeyen, hayatımın mutluluk kaynağı olan, sevgisiyle bana güç veren canım oğlum Ahmet'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Özay AKYILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bruselloz	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Mikrobiyolojik Özellikler	5
2.1.4. Antijenik yapı	7
2.1.5. Patogenez ve Patoloji.....	8
2.1.6. Bruselloz ve İmmün Sistem.....	10
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular	12
2.1.8. Relaps.....	13
2.1.9. Komplikasyonlar.....	13
2.1.9.1. Osteoartiküler Sistem Tutulumu	13
2.1.9.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	14
2.1.9.3. Genitoüriner Sistem Tutulumu	15
2.1.9.4. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	15
2.1.9.5. Nörolojik Sistem Tutulumu	15
2.1.9.6. Pulmoner Sistem Tutulumu	16
2.1.9.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu	16
2.1.9.8. Kutanöz Sistem Tutulumu	17
2.1.9.9. Göz Tutulumu	17
2.1.9.10. Vestibülo-Kohlear Tutulum	17
2.1.9.11. Ayırıcı Tanı.....	17
2.1.10. Tanı	18
2.1.10.1. Laboratuvar Tanısı.....	18
2.1.10.1.1. Direkt Tanı Testleri.....	18
2.1.10.1.2. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler).....	19
2.1.10.2. Radyolojik Tetkikler	22
2.1.11. Tedavi	22
2.2. Vitamin D	25
2.2.1. Sentez ve Metabolizması	25
2.2.2. Vitamin D Katabolizması	26
2.2.3. Vitamin D Kaynakları.....	26
2.3. Vitamin D Eksikliği	26
2.3.1. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	28
2.3.2. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi	28
2.4. Vitamin D'nin Etki Mekanizması.....	29
2.5. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları.....	30

2.5.1. Vitamin D ve Kanser	31
2.5.2. Vitamin D ve Diyabet	31
2.5.3. Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalıklar	32
2.5.4. Vitamin D ve Transplantasyon	32
2.5.5. Vitamin D ve Psöriazis	32
2.5.6. Vitamin D ve Depresyon, Kognitif Durum	32
2.6. Vitamin D ve İmmün Sistem	33
2.7. Vitamin D ve Antijen Sunan Hücreler	34
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	37
3.1. Çalışma Düzeni	37
3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri	37
3.2.1. Tanımlar	37
3.2.2. Çalışma Değişkenleri	38
3.3. Laboratuvar Teknikleri	38
3.3.1. Mikrobiyolojik Yöntemler	38
3.3.2. Serum 25(OH)D Ölçümü	38
3.3.3. Serum VDR Düzeylerinin Ölçümü	39
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	65
EKLER	80
Ek 1. Vitamin D ve Vitamin D Reseptör Düzeylerinin Bruselloz Gelişimi ve Hastalığın Seyri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi Bilgilendirilmiş Olur Formu	80
Ek 2. Bruselloz Vitamin D Çalışma	82
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Gebelikte antimikrobiklerin risk kategorileri	24
Tablo 2. Vitamin D eksikliği nedenleri.....	28
Tablo 3. Vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin tedavisi	29
Tablo 4. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri	41
Tablo 5. Hastalığın bulaş yolları,.....	42
Tablo 6. Hastaların altta yatan hastalıkları.....	42
Tablo 7. Klinik belirti, fizik muayene bulguları ve komplikasyonların sistemlere göre dağılımı....	43
Tablo 8. Spondilit özellikleri	43
Tablo 9. Klinik form ile yaş ve laboratuvar parametreleri ilişkisi	44
Tablo 10. Klinik form ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki	44
Tablo 11. ESR ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki.....	45
Tablo 12. Hastalarımızdaki CRP ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki.....	46
Tablo 13. Bruselloz olgularında seroloji ve kan kültürü pozitiflik oranları	46
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri.....	47
Tablo 15. Hastalara uygulanan tedavi protokolleri ve süreleri	47
Tablo 16. Bruselloz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda 25(OH)D ve VDR düzeyleri.....	48
Tablo 17. Hastaların cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi.....	50
Tablo 18. Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi	50
Tablo 19. Klinik form ile 25(OH)D ve VDR düzeyleri arasındaki ilişki	51
Tablo 20. Komplikasyon ile 25(OH)D ve VDR düzeyleri arasındaki ilişki.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Hasta ve kontrol grubu ile 25 OH vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin Box Plot grafiği ile gösterilmesi.....	49
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu ile VDR düzeyi arasındaki ilişkinin Box Plot grafiği ile gösterilmesi.....	49

KISALTMA LİSTESİ

1,25(OH)₂D	: 1,25-dihidroksi vitamin D
24,25(OH)₂D	: 24,25-dihidroksi vitamin D
25(OH)D	: 25-hidroksi vitamin D
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Alt değer
Ca	: Kalsiyum
CAMP	: Katelisinidin antimikrobiyal peptit
CRP	: C-reaktif protein
ELISA	: İmmünoenzimatik yöntem
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IU	: İnternasyonal Ünite
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
ng/ml	: Nanogram/mililitre
nmol/L	: Nanomol/litre
LPS	: Lipopolisakkarit
PAMPs	: Patojen ilişkili moleküler patern
pg/ml	: Pikogram/mililitre
pmol/L	: Pikomol/litre
RXR	: Retinoid X reseptör
STA	: Serum tüp aglütinasyonu
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör
ÜD	: Üst değer
VDR	: Vitamin D reseptör
VDRE	: Vitamin D cevap elementleri

ÖZET

Vitamin D ve Vitamin D Reseptör Düzeylerinin Bruselloz Gelişimi ve Hastalığın Seyri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bruselloz ülkemizde halen endemik olarak görülen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır ve ana bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Vitamin D'nin, makrofaj hücreleri üzerine fonksiyon düzenleyici özelliği nedeni ile immün sistemin düzenleyicileri arasında önemi giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Vitamin D eksikliği sonucu kemotaksis, fagositoz ve proinflatuvar sitokin üretiminin azaldığı da gösterilmiştir. Vitamin D immünmodülatör rolünü vitamin D reseptörü aracılığıyla yapmaktadır. Bu çalışma ile, ülkemizde sık görülen ve hücrel immün sistemin hastalığın seyrinde önemli bir yer tuttuğu bir enfeksiyon olan brusellozun gelişimi ve seyri üzerine Vitamin D ve solubl vitamin D reseptör düzeylerinin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Mayıs 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji klinik ve polikliniğinde izlenen bruselloz tanısı alan ve tedavi başlanma kararı verilen hastalar ile sağlıklı kontrol olarak kabul edilen, herhangi bir enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalığı olmayan, 18 yaş ve üzeri erişkin gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D ve solubl vitamin D reseptörü değerleri kaydedilmiştir. Vitamin D reseptör düzeyi, serumda immunoenzimatik yöntem yöntemiyle ölçülmüştür. Hasta ve kontrollerin laboratuvar parametreleri ile ayrıca brusellozlu hastaların klinik bulguları ve hastalık seyri kaydedilmiştir.

Bulgular: Bruselloz tanısı alan 86 hastanın yaş ortalaması $40,86 \pm 18,4$ olup 38 (% 46,9)'i erkek, 48 (% 52,7)'i kadın olarak saptanmıştır. Hastalığın klinik formları değerlendirildiğinde 72 (% 83,7) hasta akut, 11 (% 12,8) hasta subakut ve üç (% 3,5) hasta kronik bruselloz olarak saptanmıştır. Komplikasyon gelişme oranı % 29,1 olarak saptanmıştır. Spondilit % 22,1, nörolojik tutulum % 5,8, endokardit ise % 1,2 oranında bulunmuştur. Bruselloz hastalarında Vitamin D ve vitamin D reseptör düzeyleri kontrol grubuna oranla daha düşük olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0,005$, $p=0,0001$). Hastalığın klinik formları ile Vitamin D ve vitamin D reseptör düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırası ile $p=0,152$, $p=0,285$). Hastalarda komplikasyon varlığı ile Vitamin D ve vitamin D reseptör düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (sırası ile $p=0,783$, $p=0,660$).

Sonuç: Çalışmamız brusellozlu hastalarda, kontrol grubuna göre vitamin D ve vitamin D reseptör düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar hastalığın patogeneğinde Vitamin D'nin etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Bruselloz, Vitamin D, Vitamin D reseptör, immün sistem

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Vitamin D and Vitamin D Receptor Levels on the Development and Course Brucellosis Disease

Aim: Being a zoonotic animal disease infection still widely encountered in our country, main way of infection for brucellosis is the consumption of unpasteurized milk and milk products. The importance of vitamin D as an immune system regulator based on its function regulatory effects on macrophage cells has been gradually understood. Vitamin D deficiency has been also showed to cause reduction of chemotaxis, phagocytosis and proinflammatory cytokine production. Vitamin D is known to play its immune modulator role through vitamin D receptors. In this study, in the light of the fact that cellular immune system takes an important place in the course of brucellosis disease, an infection widely encountered in our country, we aimed to determine the effects of Vitamin D and soluble vitamin D receptor levels on the development and course of the disease.

Material-Method: Patients who followed up, diagnosed with brucellosis disease and decided to get treatment in Çukurova University, Faculty of Medicine, Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinic and polyclinic between May of 2009 were included in the patient group, and healthy persons older than 18 years old, who do not have any infectious disease, malignity or autoimmune disease were included in the control group of the study. Vitamin D and soluble D receptor values were recoded for all individuals included in the study and control groups. vitamin D receptor levels were measured in serum through the Enzyme linked immunosorbent assay method. In addition, laboratory parameters of all individuals included in both groups, and clinical findings and course of disease for the persons included in the patient group were recorded for the purposes of the study.

Results: Average of 86 patients with brucellosis diagnosis were 40.86 ± 18.4 and there were 38 (46.9%) males and 48 (52.7%) females in this group. When the clinical formations of the disease were evaluated, it was seen that there were 72 (83.7%) acute, 11 (12.8%) sub-acute and three (3.5%) chronic brucellosis patients. Rates of spondylitis, neurological involvement and endocarditis were found to be respectively 22.1%, 5.8% and 1.2%, Vitamin D and vitamin D receptor levels were observed to be lower in the patient group when compared to the control group and the difference between the two groups was calculated to be statistically significant ($p=0.005$, $p=0.0001$ respectively). However, no significant relationship was found between the clinical formations of the disease and vitamin D and vitamin D receptor levels ($p=0.152$, $p=0.285$ respectively). Similarly, there was no statistically significant relation between the presence of complications and vitamin D and vitamin D receptor levels ($p=0.783$, $p=0.660$ respectively).

Conclusion: Our study revealed that vitamin D ve vitamin D receptor levels measured on brucellosis patients were distinctly lower than the levels measured in the control group. Results of the study suggest that vitamin D is probably effective on the pathogenesis of the disease.

Key words: Brucellosis, Vitamin D, Vitamin D receptor, immune system

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enfeksiyon hastalıkları, insanlığın var olduğu günden bu yana insan sağlığını etkileyen en önemli faktörlerden biri olmuş, koruyucu ve tedavi edici hekimlikteki ilerlemelere rağmen güncelliğini kaybetmemiştir. Teşhis ve tedavi alanında büyük ilerlemelere rağmen bruselloz, insan ve hayvanlar için sık görülen bir enfeksiyon hastalığı olma özelliğini korumaktadır.

Zoonozlar hayvanlardan insana bulaşan bakteriyel, viral ve paraziter patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardır. Günümüzde 175'in üzerinde iyi tanımlanmış zoonotik hastalık mevcuttur. Toplumumuz açısından önemli olan zoonotik hastalıklardan biri de brusellozdur. Ülkemizde bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi düşük bir zoonotik hastalıktır. Türkiye'de yaygın görülen bulaş yolu; sütün kaynatılmadan veya pastörize edilmeden içilmesi, peynir, krema ve yağ şeklinde tüketilmesidir.¹ Tanısı genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında etkenin izolasyonu ve standart tüp aglütinasyon testinin pozitif ($STAT \geq 1/160$) olmasıyla konulmaktadır.² Bruselloz, tüm sistemleri etkileyebilen ve çeşitli semptomlarla seyredebilen bir hastalık olması nedeniyle hastalar farklı disiplinlerdeki bölümlere başvurmakta, çoğu kez tanı ve sağaltımdaki gecikmeler sonucu spondilodiskit, meningoensefalit ve endokardit gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. En sık saptanan komplikasyonlar osteoartiküler sisteme ait olanlardır. Bakterinin hücre içi yerleşim özelliği nedeniyle kombine antibiyoterapinin uzun süre uygulanması gerekmekte, aksi takdirde sağaltım başarısızlıkları ve relapslar gözlenebilmektedir.

Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu son yıllarda yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.³⁻⁶ Yürütülen çalışmalar vitamin D'nin hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün modülasyonunu da içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur.⁷ Vitamin D eksikliğinde immün sistem etkilenmektedir. Vitamin D yetersizliğinin hücresel seviyede etkisi makrofaj hücreleri üzerinde görülmekte, makrofajlar fonksiyonlarını yerine getirememektedirler. Dolayısı ile kemotaksis, fagositoz, proinflatuvar sitokin üretimi yapılamamaktadır.⁸ Vitamin D immünmodülatör rolünü antijen sunan hücreler ve T hücreleri tarafından ifade edilen vitamin D reseptörü aracılığıyla yapmaktadır.⁹

Bruselloz hücre içi bir bakteri olduğundan aktive olmamış makrofajlar tarafından öldürülemez. O halde enfeksiyon ile mücadelede makrofajların aktivasyonu önem kazanmaktadır. D vitamininin makrofaj aktivasyonunda önemli rol oynayan bir mediatör olduğu bilinmektedir.^{10,11} Bu çalışma ile, ülkemizde sık görülen ve hücresel immün sistemin hastalığın seyrinde önemli bir yer tuttuğu bir enfeksiyon olan brusellozun sıklığı, gelişimi ve seyri üzerine vitamin D ve solubl vitamin D reseptör (VDR) düzeylerinin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bruselloz

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Brucella cinsi bakterilerle oluşan, titreme ile yükselen ateş, terleme, kaslarda ve eklemlerde ağrılarla seyreden bir zoonozdur.¹

Hastalık ilk olarak Hippocrates tarafından ‘humma’ olarak tanımlanmış olup, yıllar sonra farklı coğrafi bölgelerde görüldükçe ‘Malta Humması’, ‘Akdeniz Humması’, ‘Kıbrıs Humması’, ‘Gibraltar Humması’ ya da ‘Bang’s hastalığı’ gibi isimler almıştır. Bunun yanı sıra klinik seyirdeki tipik ateş trasesine göre “Dalgalı Humma (Ondülan Ateş); *B. melitensis*’in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle “Koyun hastalığı”, hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de halk arasında “Mal hastalığı” gibi isimler de alır.¹²

Brusellozun tarifi ilk kez 1860 yılında bir cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır. 1854’de Kırım Savaşı sırasında ilk olgu bildirimleri yapılmış, Sir David Bruce 1887 yılında Malta (Melita) adasında ‘Malta Ateşi’nden ölen İngiliz askerlerinin dalak pulpasından etken mikroorganizmayı ilk kez izole etmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak isimlendirmiştir.¹² Wright, 1897 yılında bruselloza yakalanan hastaların ve aşıllı hayvanların kanında *B. melitensis*’e karşı aglutininlerin varlığını göstermiş, ayrıca hastalığın tanısı için günümüzde kullanılmakta olan, serum aglütinasyon testini ilk kez gerçekleştirmiştir. Birinci Dünya Savaşı’nda Abdülkadir Noyan ülkemizdeki ilk bruselloz vakasını askerlerde tanımlamıştır.¹

2.1.2. Epidemiyoloji

Bruselloz halk sağlığı ve hayvan endüstrisi açısından büyük öneme sahip zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Her yıl binlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Bruselloz bir yandan da hastalığın esas kaynağını oluşturan evcil hayvanlarda süt verimini azaltırken, hayvan düşükleri ile ekonomik kayba yol açmaktadır. *Brucella* bakterileri insanlara; enfekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokulasyonu ile bulaşır. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, ancak kan

transfüzyonu, kemik iliği transplantasyonu, transplasental ya da perinatal geçiş bildirilmektedir.^{13,14} Literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiş ve spermde bakteri üretilebilmiştir.¹⁵ Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır.^{16,17} Ülkemizde en çok bulaş, pastörize edilmemiş süten yapılan peynir ve krema yağlarla olur.¹ Propiyonik ve laktik asit fermentasyonu nedeniyle kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaş riski düşüktür. İnsanlarda hastalık etkeni olan *Brucella* bakterilerinden; *B. melitensis* esas olarak koyun ve keçilerde, *B. abortus* daha çok sığır ve mandalarda, *B. suis* domuzlarda bulunur. Köpeklerde bulunan *B. canis*'in insanlarda hastalık yapması çok nadirdir.

Hayvanlarla direkt teması olan veteriner hekim, çiftçi, hayvan yetiştiricisi, kasap, çoban, mezbaha işçileri ve laboratuvar çalışanlarında meslek hastalığı olarak sık görülmektedir.¹⁸ Laboratuvar kaynaklı brucelloz, özellikle hastalığın endemik olduğu ve laboratuvarlarda uygun biyogüvenlik tedbirlerinin olmadığı gelişmekte olan ülkelerde önemli problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), *Brucella türleri*'nin risk grubunu, III olarak belirlemiştir. Bu da maruz kalanlar için riskin yüksek olduğunu göstermektedir. İnsidansı % 2 olarak bildirilmekle birlikte laboratuvarlarda salgınlar da bildirilmiştir.¹⁹ Ülkemizde yapılan bir çalışmada da laboratuvar kaynaklı brucelloz insidansı, risk altındaki sağlık personeline % 18, her çalışma yılı başına % 8 olarak bulunmuştur.²⁰

Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte, hayvanların yoğun olduğu, hijyenin iyi olmadığı Orta Doğu, Kuveyt, Suudi Arabistan, Hindistan gibi bölgelerde, Akdeniz ve Güney Amerika ülkeleri ile ülkemizde endemiktir.^{21,22} Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da brucelloz eradike edilmiştir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.²³ DSÖ verilerine göre tüm dünyada her yıl 500 000 yeni brucelloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir.²⁴ Ülkemizde yılda 18 000 yeni olgu saptanmış, Türk popülasyonunda seropozitiflik, % 2,6-14,4 oranlarında bulunmuştur.²⁵ Bildirim yetersizlikleri ve sublinik olguların varlığı nedeni ile ülkemizde, insanlardaki gerçek brucelloz insidansı bilinmemektedir.²⁶ Brucelloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına karşın mortalitesi çok düşük olan ve yaygın görülen bir enfeksiyon hastalığıdır.^{1,27} Türkiye'de brucellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0,001 olarak bildirilmiştir.²⁸ Ülkemizde özellikle güney ve güneydoğu Anadolu, brucellozun endemik olduğu alanlardır ve her tür klinik form, çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir.^{29,30}

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0,1/100000), 2005 yılına gelindiğinde 14644’e ulaşmıştır (20,32/100000).²⁸ Bu artışın hastalık prevelansındaki gerçek artıştan çok, bildirim ve tanı koyma oranlarındaki artıştan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde, koyunların yavrulama dönemleri ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında daha sıktır.^{31,32}

Hastalık tipik olarak genç ve orta yaştaki erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda ise insidansı daha düşüktür.² Ülkemizde bruselloz tanısı alan olguların % 50-60’ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar, hastaların % 10-15’ini, 65 yaş üzeri olgular % 10’unu oluşturmaktadır.^{31,33} Bruselloz olguları değerlendirildiğinde cinsiyetler arasında büyük bir fark görülmemiştir.

Bruselloz, hayvanlardan ve ürünlerinden bulaşan bir hastalık olma özelliği nedeniyle bekleneneği gibi Türkiye’de de özellikle hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı kırsal bölgelerde daha sıklıkla görülmektedir. Türkiye’de hastalık etkeni olarak en sık izole edilen tür *B. melitensis*’tir. Ülkemizde *B. suis*’e bağlı bruselloz bildirimine rastlanmamıştır.¹

2.1.3. Mikrobiyolojik Özellikler

Brucella cinsi bakteriler 0,5-0,7 µm eninde, 0,6-1,5 µm boyunda, Gram negatif boyanan, hareketsiz, sporsuz, organizmadan yeni ayrıldıklarında mikrokapsüllü, mikroaerofil, tek tek ve bazen de uç uca zincirler oluşturabilen kokobasillerdir.³⁴ Aerop şartlarda ürerler. Bazı kökenler (*B. abortus* ile *B. suis*’in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO₂ ye gereksinim duyarlar. *Brucella* bakterileri çok küçük olduklarından moleküler hareket nedeni ile yerlerinde titreşirler, buna Braunien hareket denir.³⁵ Organizmadan yeni ayrıldıklarında S tipi ve mukoid kolonilerde ince bir kapsüllerinin bulunduğu saptanır. Pasajlarda ve R koloni şekillerinde bu kapsüller kaybolur.³⁴

Genellikle yavaş ve güç üreyen *Brucella*’lar genel kullanım besiyerlerinde üremede güçlük gösterirler. *Brucella* cinsi bakteriler kanlı ve çikolatamsı agarda yavaş olarak ürer, fakat McConkey, EMB veya diğer enterik besiyerlerinde üremez. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve

magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerine gereksinim duyarlar. Besiyerleri olarak; Brain-heart infüzyon yarı-katı besiyeri, karaciğer infüzyon agar, triptikaz soy agar, *brucella* buyyonu ve agarı gibi besiyerleri kullanılabilir. Ayrıca primer olarak *Legionella* türlerinin izolasyonu için kullanılan tamponlanmış charcoal yeast extract (CYE) agar'da da üredikleri saptanmıştır.³⁶ *Brucella* türlerinin yeterli bir havalanma sağlanmadıkça sıvı besiyerlerinde üremeleri zayıftır. Statik inkübasyondan 7 gün sonra “smooth” suşlar dipte hafif bir tortu bırakarak homojen bir bulanıklık yaparlar. “Non-smooth” suşlar dipte granüler bir tortu ve üstte pelikül oluştururlar. *Brucella* türlerinin statik inkübasyonda sıvı besiyerinde üretilmesi, “smooth” formdan “non-smooth” forma geçişe yani dissosiasyona neden olur.³⁷

Günümüzde otomatize kan kültürü sistemleri tanı süresini kısaltmıştır. *Brucella* bakterileri aside dirençli değildir, çoğu ilk izolasyonda geç ürerler. Özellikle ilk izolasyonlarında besiyerlerine glukoz, asit sıvısı ve serum katılması üremeyi olumlu yönde etkiler.^{35,38} *B. abortus*'un bazı biyotipleri genellikle ilk izolasyonlarında ve *B. ovis* ise her zaman, üremeleri için % 5-10 CO₂'e ihtiyaç gösterirler. Bu nedenle bruselloz düşünülen hastalardan alınan kan kültürlerinde üreme olduğunda, pasajların % 5-10 CO₂'li ortamda inkübe edilmesi tercih edilir. Optimal üreme ısıları 37°C olmakla birlikte 10-40°C arasında üreyebilirler.^{1,34} Üremeleri için gerekli optimal pH 6,7-7,4 arasındadır. Kültürde en az 48 saatlik inkübasyonu takiben koloniler küçük, konveks, düzgün, yarı saydam, parlak yüzeyli ve hafif sarı renkte, ışığı yansıtan S koloniler olarak izlenirler. *B. ovis* ve *B. canis*'in kolonileri normal olarak pürüzlü ve R koloni şeklindedir. *B. abortus* ve *B. melitensis*'in bazı türlerinin kolonileri eski kültürlerde esmer renkte görülebilir. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, yuvarlak, nemli, parlak koloniler oluştururlar. Kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir.

Moleküler tekniklerin uygulanması, *Brucella* cinsinin % 95'in üzerinde DNA homolojisi gösterdiğini ve monospesifik olduğunu göstermektedir. Bu durumda bir önerme olarak; tüm mevcut *Brucella* türlerinin *B. melitensis*'in biyovaryoları olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüş, ancak farklı türlerin ayrı ayrı konaklarda hastalığa yol açması nedeniyle bu görüş kabul görmemiştir.³⁹ İnsanlarda nadiren enfeksiyon etkeni olarak bildirilen *Ochrobactrum anthropi*'nin rRNA sekanslamasında *Brucella* cinsi ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır ve *Brucella* cinsinin identifikasyonu için düzenlenen PZR (Polymerase Chain Reaction = Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

prosedürlerinde pozitif PZR'a neden olabileceği bildirilmiştir.^{40,41} *Brucella* türlerinin identifikasyonu için PZR teknikleri geliştirilmektedir, ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir. PZR bazlı testlerde en önemli sorunlardan biri *Brucella* cinsinin üyeleri arasında ayırım yapılamamasıdır.⁴²

Brucella cinsi mikroorganizmalar 60°C'de ısıtılmakla 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olurlar. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Bunun yanında hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Toprakta 10 haftadan, gübrede 2 yıldan, 4-8°C'de saklanan keçi peynirinde ise 6 aydan daha uzun süre yaşadığı gösterilmiştir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, enfekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 tuz içerende ise 1 ay yaşayabilir.² Bu nedenle salamura peynirlerin yapılış tarihleri tenekelerin üzerinde yazılı olmalı ve buna dikkat edilmelidir. Tereyağında 4 ayda, oda ısısındaki peynirde 2 ayda ölmektedir. Isı ve pastörizasyona ise oldukça duyarlıdır. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği için, yoğurt ise asiditesi fazla olduğundan hastalığı bulaştırmazlar.^{1,34}

2.1.4. Antijenik yapı

Brucella cinsi bakterilerden, pek çok dış ve iç membran, sitoplazmik ve periplazmik antijenler identifiye edilmiş ve özellikleri saptanmıştır. Diğer birçok Gram negatif bakterinin aksine, *Brucella* türlerinin hücre duvarında pilus, fimbria ve kapsül gibi kompleks yapılar bulunmaz. Dış membran, virulans faktörleri olarak tanımlanan lipopolisakkarit (LPS) ve dış membran proteinleri (OMPs)'ni içermektedir.⁴³

Brucella cinsine ait LPS; 4-amino, 4,6 dideoksimannoz içermektedir ve bu yapı nedeniyle *E.coli* O116, *E.coli* O157, *Francisella tularensis*, *Salmonella* O30, *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*, *Vibrio cholera* O1 ve *Yersinia enterocolitica* O9 LPS'leri ile çapraz reaksiyon verirler.⁴⁴

LPS antijenlerinin hücrenin yüzeyinde bulunmasına karşılık, protein antijenlerinin büyük kısmı hücre içindedir. İç antijenler de denilen bu protein antijenler, geç tip aşırı duyarlılık için yapılan deri testlerinde kullanılmaktadırlar.

Brucella bakterilerinin peptidoglikan tabakası da diğer Gram negatif bakterilerinkine benzer ve adjuvan özelliği nedeniyle immün yanıtta rol oynar.

Brucella türlerinin diğer önemli virulans faktörleri OMP' ler grup 1 (88-94 kDa), grup 2 (35-40 kDa) ve grup 3(25-30 kDa) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Grup 2 proteinleri aynı zamanda porin proteinleri olarak ta bilinmektedir. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tersine *Brucella* türlerinin dış membranı fosfotidiletanolamin yerine fosfotidilkolinden zengindir. Bu özellik nedeni ile bakterinin LPS tabakasının polimiksin gibi antibiyotiklere bağlanamadığı ve dolayısı ile söz konusu antibiyotiklere karşı bakteride direnç geliştiği ileri sürülmektedir.⁴⁵

Bruselloza bağlı etkin koruyucu bağışıklığın ortaya çıkmasında CD4 yardımcı T lenfositleri ve CD8 sitotoksik T lenfositlerinin efektör hücreler olarak rol aldıkları, hücrel ve humoral bağışıklığın birlikte rol oynadıkları görüşü hakimdir.⁴⁶

2.1.5. Patogenez ve Patoloji

Brucella vücuda sindirim sistemi, konjunktival mukoza, solunum yolları veya deriden girmektedir. Bakteri vücuda girdikten sonra giriş yerinin hemen yakınında bulunan mononükleer veya polimorfonükleer lökositler tarafından fagosite edilmektedir. Virulan *Brucella* türleri kemotaksis ve fagositozu inhibe edebilmektedir.⁴⁷ *Brucella* fagosite edildikten sonra ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaparak hematojen yolla retikulo endotelyal sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Yerleştiği başlıca organlar; karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlerdir. *Brucella* cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Bakterilerin hücre içinde canlı kalabilmeleri, nötrofillerde myeloperoksidaz- hidrojen peroksit sistemini baskılayan adenin ve 5- guanosin monofosfat üretmeleri, makrofajlarda fagozom- lizozom füzyonunu engelleyen ve süperoksid dismutaz gibi oksidatif hasara karşı koruyan enzimler sentez etmelerine bağlıdır.

İntrasellüler mekanizmalar ile öldürülemeyen bakteriler, yerleştiği RES organlarını büyütür. Bunun nedeni; büyük, tek nükleuslu hücrelerde progressif proliferasyondur. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Bu nedenle tedavinin uzun sürmesi gerekmektedir. Mikroorganizmaya karşı immünitenin gelişmesi ve makrofajların aktive olması ile mikroorganizmalar öldürülmeye başlar ve

bakterinin sahip olduğu hücre duvar yapısı (LPS = endotoksin) kana dökülür. Organizmanın bu endotoksine yanıtı ile de hastalıkta görülen birçok belirti ortaya çıkar. Aktive makrofajlar ile persistan mikroorganizmalar arasında devam eden savaşta, karakteristik doku yanıtı olarak granülatöz reaksiyonlar ortaya çıkar; doku ve organlarda granülomlar oluşur. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epiteloid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur.⁴⁸ Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli deri döküntülerinin immün komplekslere bağlı olduğunun bu mekanizma ile açıklanmasının mümkün olabileceği öne sürülmektedir. Bazı hastalarda antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır.⁴⁹

Brucella bakterilerinin majör virülans faktörleri S-LPS'dir. Dolayısıyla S-LPS taşımayan *B. canis* ve *B. ovis* suşları, düşük virülansa sahiptirler ve serum antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar. İnsan enfeksiyonuna yol açan türler arasında en virülan olanı ve ağır hastalık tablolarından sorumlu olanı *B. melitensis*'dir. *B. suis* de invazif etkilidir ve yerleştiği bölgede fokal nekroz ve süpürasyonlara sebep olur. *B. abortus* ise en az virülansa sahiptir, hafif bir hastalık tablosuna yol açar ve invaze olduğu organda nekroz ve süpürasyon içermeyen granülomlar oluşturur. *B. canis* de hafif bir hastalık tablosu oluşturur.⁵⁰ Vücuda giren bakteriler öncelikle PMNL'lerce fagosite edilir. Diğer türlerin aksine, *B. melitensis*, PMNL içindeki bakteri öldürücü mekanizmalara direnç gösterir. Bu olayda bakterinin içerdiği adenin ve guanozin monofosfat etkinliği ile PMNL'nin degranülasyonunun önlenmesinin önem taşıdığı sanılmaktadır. Ayrıca normal insan serumunun *B. abortus*'a karşı gösterilmiş olan bakterisidal aktivitelerinin, *B. melitensis*'e etkili olmadığı belirlenmiştir. Bu iki mekanizma, *B. melitensis*'in sahip olduğu yüksek virülans yeteneğini açıklamaktadır.

Brucella, enfekte ettiği konakta hem hücresel hem de hümmoral immün yanıt meydana getirir. Hümmoral immünite, reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hücresel immünite daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. Hastalığın 7-10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, intrasellüler mikroorganizma

öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir.⁵¹

Brusellozda şimdiye dek belirlenebildiği kadarı ile hümmoral immünite S- LPS'ne karşı gelişmektedir. Brusellozda hümmoral cevap olarak IgM, IgG, IgA tipi antikorlar oluşur. Akut enfeksiyonda önce IgM sınıfı antikorlar meydana gelir. Bunlar ilk haftada saptanan antikorlardır. IgG sınıfından antikorlar hastalığın ikinci haftasından başlayarak artış gösterirler. IgG sınıfı antikorlar tedavi edilmeyen olgularda en az bir yıl yüksek kalır. Tedaviye yanıt veren olgularda ise tedavi başlangıcından itibaren 6. aya doğru kaybolurlar ya da minimale inerler. Bazı olgularda düşük titredeki IgM'ler aktif enfeksiyon olmaksızın aylar ya da yıllarca devam eder. IgG antikorlarının titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu antikorların titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü akla getirmelidir.^{52,53} IgA antikorları ise hastalığın erken safhalarında yükselir, ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır.⁵²

2.1.6. Bruselloz ve İmmün Sistem

Brucella türleri makrofajlar içinde yaşayan fakültatif intrasellüler bakteriler olup konakçıda humoral ve sellüler immün yanıt şekillenmesine neden olmaktadır. *Brucella* gibi intrasellüler bakterilere karşı oluşacak olan bağışıklık, konakçı sellüler cevabının aktivasyonuna bağlıdır.⁵⁴ Bu nedenle de lenfosit proliferasyonu oldukça önemlidir. *Brucella* türlerinin proteinleri, lenfositlerin proliferasyonunu uyarmaktadır.

Brucella etkenlerine karşı gelişen bağışıklıkta antikorların da etkili olduğu, ayrıca IgG'nin kompleman ile birlikte enfekte hücrenin yok edilmesinde rol oynadığı bilinmektedir.⁵⁵ Hastalığa karşı gelişen hümmoral immün yanıt, etkenin eradikasyonu için yeterli olamamaktadır. Bunun için hücresel immünitenin gelişmiş olması koşuldur. *Brucella* antijenlerine karşı hücresel immün yanıt, antikora paralel veya antikordan bağımsız olarak gelişmektedir. Bazı hastalar hastalıkları boyunca anejik kalabilmektedir, çoğu hastada ise hem antikor yanıt hem de hücresel immün yanıt birlikte meydana gelmektedir.⁵⁶ Hücresel immün yanıt ile özellikle aktive makrofajlar aracılığıyla hastalığın iyileşmesi mümkün olmaktadır. Brusellozlu hastalarda serum IFN- γ düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Makrofaj aktive edici ve koruyucu bir sitokin

olan IFN- γ 'nın yapımına karşın makrofaj aktive edici fonksiyonunda bir defektin söz konusu olduğu düşünülmektedir.⁵¹

Makrofajlar, reaktif oksijen radikalleri (ROI) ve reaktif nitrojen radikalleri (RNI) aracılığıyla bakterisidal etkiye bulunmaktadır. Bu radikaller, IFN- γ ve TNF- α salınması sonucu uyarılmaktadır. Başlangıçta, hücre içerisindeki *Brucella*'ların öldürülmesinde ROI'nun RNI'dan daha önemli rol oynadığı sanılmıştır.⁵⁷ Diğer taraftan demir yüklü makrofajların IFN- γ ile uyarılması *Brucella*'ların daha etkili bir şekilde yok edilmesini sağlamaktadır. Ancak *Brucella* enfeksiyonunun kontrolünde hem ROI'nın hem de RNI'nın birlikte etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise, *Brucella* enfeksiyonunun IFN- γ tarafından indüklenen interferon düzenleyici faktörler (IRF-1 ve ICSBP) tarafından kontrol altına alındığı gösterilmektedir.⁵⁸

Doğal immün yanıt, ilk etapta vücuda giren bakteri sayısını azaltmaya yönelik etkiye bulunmaktadır. Bu işlemin gerçekleşmesi sürecinde, Th1 tipi immün cevap konakta hakimiyeti sağlanmaktadır. T hücrelerinin *Brucella* enfeksiyonundaki ana görevi makrofajların, sitotoksik T-lenfositlerin aktivasyonu ve IgG2a ve IgG3 izotip değişimi için gerekli IFN- γ salgılamaktır.⁴⁷ CD4(+), CD8(+) ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından salınan IFN- γ makrofajların bakterisidal fonksiyonunu harekete geçirmektedir.⁵⁹ Aynı zamanda sitotoksik CD8(+) ve $\gamma\delta$ T hücreleri, enfekte makrofajları öldürmektedir. Th1 aktivasyonu sonucu gelişen IgG2a ve IgG3 patojenin opsonizasyonunu sağlayarak fagositozunu kolaylaştırmaktadır.⁴⁷

İnsan brusellozundaki immün cevapta sadece makrofajlar rol oynamamaktadır. $\gamma\delta$ T-reseptörlerini içeren T-lenfositler periferik kandaki T hücrelerinin % 0,5-4'ünü oluştururlar. İnsanlardaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin önemli kısmı (% 90) V γ 9 ve V δ 2 bölgelerini içeren TcR'ı kullanırlar. *Brucella* ile enfekte olan monositler veya tek başına *Brucella* bakterisi V γ 9V δ 2 T hücrelerini aktive ederler ve hücrelerden TNF- α ve IFN- γ üretimi olur; böylelikle bakterinin makrofajlar içerisinde çoğalması önlenir. Bu hücreler enfeksiyona erken cevapta önemli rol oynar. Sonuç olarak enfeksiyonun kronikleşmesi veya eliminasyonu makrofaj ve V γ 9V δ 2 T hücrelerinin arasındaki dengeye bağlıdır.¹⁹

Brucella hücre içi bir bakteri olduğundan aktive olmamış makrofajlar tarafından öldürülemez. O halde enfeksiyon ile mücadelede makrofajların aktivasyonu önem kazanmaktadır. D vitamininin makrofaj aktivasyonunda önemli rol oynayan bir mediatör olduğu bilinmektedir.^{10,11} Makrofajlar IFN- γ ile aktive olmalarını takiben 1 α

hidroksilazı eksprese ettiklerinde bu enzimin dolaşımdaki 25 OH kolekalsiferolü aktif metabolit olan 1,25 (OH)₂ kolekalsiferole çevirdiği ve bu maddenin kalsiyum metabolizmasının regülasyonunda yer almasının yanı sıra, önemli bir immünmodülatör fonksiyonu yaptığı bilinmektedir. 1,25(OH)₂ D₃, *Mycobacterium tuberculosis*’in insan makrofajlarında replikasyonunu sınırlamaktadır. Epidemiyolojik veriler, D vitamini eksikliği ile tüberküloz duyarlılığı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Bruselloz klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları ile seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır.¹⁹ Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta olmakla birlikte, bir hafta ile birkaç ay arasında değişir.¹ Hastalarda ateşle beraber kas ve eklem ağrıları en sık rastlanan şikayetlerdir.² Bruselloz subklinik, akut, subakut veya kronik seyirli olabilmektedir.

Subklinik brusellozda semptomlar olmadığı ya da klinik bulgular tam ortaya çıkmadığı halde serolojik bulgular pozitif bulunabilir. Bu seyir özellikle enfekte hayvanlarla yakın temasta olan mezbahe çalışanları, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülür.

Akut bruselloz, hastalığın tipik klinik formudur. Şikayet süresi iki aydan kısa olan olgulardır. Akut bruselloz hafiften çok ağır seyirli toksik tabloya kadar değişik bir spektrum gösterebilir. Olguların yarısında başlangıç anidir. Buna karşılık hafif ve orta seyirli hastalarda soğuk algınlığı benzeri özgül olmayan belirtiler vardır. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, miyalji ve artralji bulguları ile birlikte daha çok öğleden sonra yükselen intermittan veya remittan ateş olur. Akut brusellozda sık rastlanan fizik muayene bulguları splenomegali, hepatomegali, servikal ve aksiller bölgede hafif lenfadenopatidir. Hastalarda genellikle lökositoz görülmez. Olguların yaklaşık üçte birinde lökopeni görülür. Bazı olgularda anemi, trombositopeni görülebilir.

Akut brusellozlu olguların tedavi edilmeyen bir bölümü subakut döneme geçebilir. Şikayet süresi iki aydan bir yıla kadar uzayan olgulardır. Bu hastalarda ise en sık belirtiler yorgunluk, halsizlik, terleme, iştahsızlık, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ile ateşin ondulan hal almasıdır. Sıklıkla hepatomegali vardır. Ateş, üşüme-titremlilik ile 38-39°C’ye kadar çıkar, her gün yarım derecelik bir artışla 40-41°C’ye yükselebilir. Ateş

genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Bazen 7-10 gün bu şekilde devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C'a kadar iner. 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçta olduğu gibi ateşin tekrar yükseldiği görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, bruselloz için tipik ondulan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondulan ateşe sık rastlanmamaktadır.¹

Enfeksiyona bağlı şikayetlerin bir yıldan daha fazla devam etmesi kronik bruselloz olarak adlandırılmıştır. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla değildir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, belli belirsiz vücut ağrıları ve baş ağrısı gibi depresif belirtiler ön plandadır.

2.1.8. Relaps

Tedaviden sonraki 12 ay içinde enfeksiyona ait belirti veya bulguların tekrarlama, IgG sınıfı antikor düzeyinde artış olması, yeni patolojik radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edilir. Relaps olguların % 10 kadarında görülmektedir. Çoğunlukla tedavinin kesilmesinden 3-6 ay sonra gelişir. Genellikle viral bir hastalık veya travma sonrası ortaya çıkar. Relapsın sebebi bakterilerin fagositler içinde, granülomlarda ve süpüratif odaklarda bulunmasıdır. Relaps için predispozisyon oluşturan durumlar; yetersiz tedavi, etkinliği az olan antibiyotik tedavisi, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürü, erkek cinsiyet ve trombosit sayısının $\leq 150.000/\text{mm}^3$ olmasıdır.^{19,60} Yüksek ateş ve daha şiddetli semptomlarla seyredebilir ve reenfeksiyondan ayrılması güçtür.

2.1.9. Komplikasyonlar

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

2.1.9.1. Osteoartiküler Sistem Tutulumu

Osteoartiküler tutulum brusellozun en sık görülen komplikasyonudur.⁶¹ Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş ve terleme azalırken, osteoartiküler sistem bulguları ön plana çıkar. Kas ağrıları bazen erken dönemde çıkar ve tek bulgu olabilir. Eklem

bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en siktir. Spontan ağrı dışında hareketle de duyarlılık artar. Tedaviye başladıktan kısa süre içinde şikayetler azalır veya kaybolur. Tedavinin erken kesildiği veya yeterli dozda uygulanmadığı durumlarda şikayetler tekrar ortaya çıkabilir.

Bruselloz tüm eklemleri tutabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz ile el ve ayak bileklerini tutar. Kemik ve eklem lezyonları artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit ve bursittir. Periferik artrit özellikle çocuklarda ve genç hastalarda görülmekte ve monoartrit şeklinde seyretmektedir. Sakroileit ve spondilit en sık bildirilen komplikasyonlardır. Bruselloza bağlı sakroiliak eklem tutulumu gençlerde ve tek taraflı olarak daha sık görülmektedir.^{22,62-64} Sakroileite akut dönemde daha sık rastlanmaktadır, tek başına veya yaygın artrit ve ateş atakları ile birlikte olabilir.^{1,62,63} Radyolojik olarak eklem aralığı düzensizleşebilir; 'Akdeniz koksalsijisi' adı da verilir.⁶⁵ Bruselloz gelişen hastaların % 10-65'inde spondilit görülmektedir; kas tutulumu ise daha nadirdir.^{2,19,66}

Spondilitli olgularda en sık lomber vertebranın tutulumu bildirilmekle beraber, servikal ve torakal düzeylerde de tutulum saptandığı görülmektedir.^{62,67,68} Radyolojik olarak vertebra korpusunun ön-üst köşesinde güve yeniği manzarası şeklinde osteoporoz görülebilir (pedro-pons arazi), intervertebral disk aralığında daralma, spondilit olgularının % 90'ında saptanabilir, sindesmofitler oluşabilir. Bazen subperiostal ve subkondral abseler teşekkül edebilir. Bruselloza bağlı spondilit gelişen hastalarda vertebralarda meydana gelen harabiyet, hastaların % 6-10'unda paravertebral apse veya psoas apsesi gelişimine neden olabilir.^{2,19,66,69} Bruselloza bağlı apse gelişimi, yaşlı veya kronik hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir.^{66,70}

2.1.9.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Hastalığın başlangıç döneminde iştahsızlık, karın ağrısı, kusma, ishal ya da kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar siktir. *B. melitensis*'in yol açtığı kolit ve ileit olguları bildirilmiştir. Brusellozlu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. *B. abortus* enfeksiyonlarında hücresel bağışık yanıt mekanizmalarının aktivasyonu sonucunda granülomatöz hepatit gelişimine rastlanırken, *B. melitensis* enfeksiyonlarında periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülür. *B. suis*'de karaciğer ve dalakta süpüratif

apse, kronikleşince kalsifiye apse görülebilir. Karaciğer enzimleri normal ya da ılımlı bir artış olabilir. Bazı olgularda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olmadan da hepatomegali tek başına tutulumun bir göstergesi olabilmektedir.⁷¹ *Brucella* türleri nadiren kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilirler.^{2,72}

2.1.9.3. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Genitoüriner sistem tutulumu % 2-14 oranında görülür ve tek taraflı epididimo-orşit en sık rastlanan şeklidir.^{73,74} *Brucella*'ya bağlı epididimoorşit, mikroorganizmanın hematojen yolla üriner sisteme ulaşması ile oluşmaktadır. Uygun olmayan tanı ve tedavi ile % 39 kadar hastada testiküler apse formasyonu, infarksiyon, testis atrofisi ve süpüratif nekroz gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.^{75,76} Spermatozoaya karşı gelişen otoimmün mekanizma ile infertilite oluşabilir.⁷⁷ Böbrek tutulumu nadir görülmektedir.^{2,78} İntersitisiyel nefrit, piyelonefrit, eksüdatif glomerülonefrit ve IgA nefropatisi brusellozda nadir görülebilen renal patolojilerdir.^{1,35} Kadın hastalarda ise nadiren salpenjit, servisit ve pelvik apse geliştiği bildirilmiştir.²

2.1.9.4. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Brusellozda nadir (<% 2) görülen, ancak en sık ölüm nedeni olan komplikasyon endokardittir.^{2,79} Aort kapağı mitral kapağa göre daha sık tutulur. Olguların % 75'inde aort kapak tutulumu, % 50'sinde kardiyomiyopati bildirilmiştir.⁸⁰ Hem doğal hem de prostetik kapaklarda tutulum olabilir. Özellikle prostetik kapağı olan hastalarda, akut bruselloz tedavisi sonrasında tekrarlayan bakteriyemiler önemli rol oynamaktadır. Medikal tedaviye rağmen çoğu olguda kapak replasmanı gerekmektedir. Ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, perikardit ve miyokardit gibi komplikasyonlar görülebilir.^{18,81} Akut brusellozda nadiren derin ven trombozu da görülebilir.²

2.1.9.5. Nörolojik Sistem Tutulumu

Sistemik *Brucella* enfeksiyonunun herhangi bir evresinde, baş ağrısı, huzursuzluk, depresyon, delirium ve psikotik tablo, meningismus gibi mikroorganizma toksinlerinin SSS'deki irritan etkisine dayanan belirti ve bulgular, olguların 2/3'ünde ortaya çıkmaktadır.⁸² Nörobruselloz, hastalığın endemik olduğu bölgelerde nadir görülen fakat

ciddi seyreden bir komplikasyon olup, bruselloz hastalarının % 2-5'ini kapsamaktadır. Nörolojik bulgular çok farklı klinik seyirlerde olup; menenjit, meningoensefalit, radikülit, kranial sinir tutulumu, meningomyelit, serebellar ataksi, beyin veya spinal apse, intrakranial hipertansiyon, poliradikülönörit, transversmyelit ve Guillain-Barr'e sendromu şeklinde görülebilmektedir.

Nörolojik bulgular hastalığın aktif döneminde veya daha sonrada ortaya çıkabilmektedir.⁸³ Genellikle nörolojik tutulumun, kronik olgularda ortaya çıktığı bildirilmektedir.⁸²

2.1.9.6. Pulmoner Sistem Tutulumu

Brucella'ya bağlı solunum sistemi bulguları akut veya kronik olabilir ve olguların % 15-25'inde görülür. Bulaşma yollarından biri inhalasyon olmasına rağmen akciğer tutulumu nadirdir.⁸⁴ İnhalasyon yoluyla karşılaşma dışında bakteriyemi sonucunda da bakterinin akciğerlere ulaşması ile solunum sistemi bulguları görülebilir. Basit bir soğuk algınlığını taklit eden tablodan, bronşit, bronkopnömoni, akciğerde soliter veya multipl nodül, miliyer lezyonlar, akciğer apsesi, hiler lenfadenopati, ampiyem ve plevral effüzyon gibi tutulumlar görülebilir. Akciğer tutulumunda en sık görülen semptom genellikle nonproduktif öksürüktür. Hastaların % 1-16'sında akciğer grafisinde anomaliler görülebilir ancak bu anomaliler patognomonik değildir.⁸⁵ *Brucella*'ya bağlı pulmoner tutulum, tedaviye dramatik cevap vermekte, pulmoner yakınmalar tedavi sonrası kaybolmaktadır.^{86,87} Yapılan balgam kültürlerinde *Brucella* türlerinin identifikasyonu nadirdir.²

2.1.9.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu

Brusellozda sıklıkla anemi, lökopeni, lenfomonositoz, nadiren lökositoz, nötropeni, trombositopeni, hemolitik anemi, pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar gözlenmektedir.³³ Pansitopeni etyopatogenezinde hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), histiyositik hemofagositoz, kemik iliği süpresyonu ve trombositlerdeki destrüksiyonun rol oynadığı düşünülmekle birlikte, patogenez henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.⁸⁸ Hematolojik değişiklikler brusellozda sık görülmesine karşın tanı koydurucu özellik taşımaz ve genelde tedavi gerektirmezler. Kemik iliği ve

dalak yaygın olarak etkilenir.⁸⁸ Splenomegali, karaciğer ve dalak apseleri, lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir.^{1,2}

2.1.9.8. Kutanöz Sistem Tutulumu

Deri lezyonları brusellozlu hastaların yaklaşık % 5'inde görülebilir.² Bu lezyonlar genellikle özgül olmayıp, sıklıkla da geçicidir. Deri lezyonları raş, papül, makül, ülser, apse, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülit şeklinde görülebilmektedir.²

2.1.9.9. Göz Tutulumu

Brusellozda göz tutulumu nadir olmakla birlikte, gözün bütün yapıları etkilenebilmektedir. Genelde granümatöz ve non-granümatöz, kronik seyirli üveit görülmekle birlikte; akut üveit atakları da tanımlanmaktadır.⁸⁹ Üveitin yanı sıra vitritis, sklerit, optik nörit brusellozda görülen diğer göz bulguları olarak bildirilmiştir.⁹⁰ *Brucella* üveiti enfeksiyöz olmayan immün bir yanıttır ve sistemik kortikosteroidlere iyi yanıt verir.²

2.1.9.10. Vestibülo-Kohlear Tutulum

Brusellozda işitme kaybı gelişebilir. İşitme kaybına *Brucella* endotoksininin oluşturduğu vasospazma bağlı avasküler nöral dokunun veya enfeksiyona bağlı serebral inflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Genellikle vestibülo-kohlear sinir tutulumuna bağlı sensorinöral işitme kaybı görülmekle birlikte, karma tip işitme kaybı da görülebilir. İşitme kaybı genellikle tedavi ile düzelir, kalıcı sağırılık nadirdir. Bunun yanında tinnitus ve vertigo da bruselloz seyrinde sık rastlanan bulgulardır.¹⁹

2.1.9.11. Ayırıcı Tanı

Özellikle subakut ve kronik bruselloz vakalarında ilk tanı çoğu kez bruselloz değildir. Bu vakalarda bruselloz birçok diğer hastalıkla karışabilir. Brusellozla ayırıcı tanıya giren hastalıklar tifo, tüberküloz, histoplazmoz, infektif endokardit, sepsis, sıtma, akut piyelonefrit, riketsiyoz, yersinioz, sarkoidoz, hematolojik maligniteler, tularemi, kedi tırmığı hastalığı, spondilit, kronik karaciğer hastalığı, enfeksiyöz mononükleoz, kollajenozlar, psikonöroz ve romatizmal hastalıklar olabilir.

2.1.10. Tanı

Tanı, hastanın daha önce bahsedilen öyküsü ve fizik muayenesi ile birlikte laboratuvar bulguların ve radyolojik değerlendirilmesi ile konulur.

2.1.10.1. Laboratuvar Tanısı

2.1.10.1.1. Direkt Tanı Testleri

İnsan brucellozu klinik belirtilerinin çeşitliliği ve çoğu kez asemptomatik seyretmesiyle klinik tanıda güçlüklerle neden olduğundan, kültürde etkenin kendisinin veya moleküler yöntemlerle nükleik asitlerinin gösterilmesi veya bakterinin antijenlerine karşı oluşan immün yanıtın saptanması gerekmektedir.

1. Gram boyama

Materyalden yapılacak Gram boyama örneklerdeki organizma sayısının azlığı nedeni ile genellikle başarısızdır.⁹¹

2. Kültür

Hastalığın kesin tanısı; kan, kemik iliği ve doku kültürlerinde bakterinin üretilmesi ile mümkündür.⁹² Kan kültürü ile izolasyon şansı % 15-70 arasında değişmektedir. Kemik iliği kültürü ile ise bu oran, % 90'ın üzerindedir. Kemik iliği kültürü pozitif olan brucellozlu hastaların % 20'sinde kan kültüründe bakteri üretilmemiştir. Dalak, karaciğer biyopsi materyalleri, lenf nodu, apse içeriği, eklem sıvısı, prostatik sıvı, BOS, idrar, periton ve plevra sıvılarından da etkeni izole etmek olasıdır.^{1,2,93} Kültür için katı ve sıvı besiyerleri kullanılır. *Brucella* türleri kanlı agar, çikolata agar, triptikaz soy agarda ürer. Kan kültürleri sadece sıvı ortamlarda ve bifazik ortamlarda yapılabilir. Tüm ekimler çift yapılarak biri normal atmosfer havalı ortamda, diğeri ise % 5-10 CO₂'li ortamda en az altı hafta 37 °C'de inkübe edilmelidir.

Bakterinin kan kültüründen izolasyon sıklığını artırabilmek için otomatize kan kültür sistemleri geliştirilmiştir. BACTEC, BACT/ALERT, *Brucella* türlerinin üretilmesi için yeterli özelliklere sahiptir.^{94,95} Özellikle BACTEC 9000 sistemiyle rutin 5-7 günlük takip süresi içinde, pozitif kültürlerin % 95'ten fazlası saptanabilmektedir. BACT/ALERT sistemlerindeki aerobik kültürlerde 2-3 günde üremektedir.⁹⁶ Eğer BACT/ALERT sistemi kullanılıyorsa mikroorganizmanın üremesini artırmak için tüm

negatif kültür şişelerinden en az dört hafta süreyle inkübasyon ve subkültürler yapılmalıdır.

3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Genelde önerilmez çünkü *in vitro* olarak çok geniş bir yelpazede duyarlılık göstermelerine rağmen *in vivo* etkinlik çok azdır. Bu da intrasellüler yerleşimi ile açıklanır. Başarılı bir tedavi için hücre içi penetrasyonu iyi olan ilaçlar kullanılmalıdır.

4. Moleküler Testler

Bruselloz tanısını daha duyarlı kılmak amacıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemlerinden de yararlanılmaktadır.⁹⁷ Bruselloz tanısında PZR, kültür ve serolojik testlerden daha duyarlıdır. Tüm materyaller için uygun bir testtir, ayrıca tanı amaçlı kullanılabileceği gibi, tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. PZR testinin duyarlılık ve özgüllüğü, fokal komplikasyonu olan (menenjit, endokardit, spondilit, epididimoorşit) hastalarda ve tedavi sonrası relapslarda yüksektir.

Ayrıca Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP), Multipleks PZR ve Real-Time PZR tanıda kullanılabilmektedir.⁹⁸⁻¹⁰⁰

2.1.10.1.2. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler)

Bu yöntemler hastalığa neden olan mikroorganizma ya da bu mikroorganizmanın antijenlerine organizmanın verdiği bağışık yanıt sonucu oluşan antikorların serolojik olarak belirlenmesi; antijenlere karşı organizmada ortaya çıkan aşırı duyarlılığın (alerji) ‘deri testleri’ ile araştırılması ile yapılan tanı yöntemleridir.

A. Hızlı Aglütinasyon Testleri

Bu testlerde bakterinin konsantrasyonu belli değildir. Alınan pozitif sonuçların serum tüp aglütinasyon testi ile doğrulanması gerekir.

Rose Bengal Lam Aglütinasyon Testi: En hızlı ve duyarlı tarama testidir. Endemik bölgelerde tüm ateşli hastalara uygulanmalıdır. *Y. enterocolitica* O:9 suşuyla verdiği çapraz reaksiyon nedeniyle yanlış pozitifliklere yol açabilir. Piyasada bulunan Rose Bengal testlerinin duyarlılığı % 96 ile % 100 arasında değişir.⁹⁸

Spot Test: Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir. Özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan kan ile çalışılır.

B. Tüp Aglütinasyon Testleri

Serum Tüp Aglütinasyon Testi (Wright Testi): Bruselloz tanısında kullanılan standart serolojik test, Serum Tüp Aglütinasyon (STA) testidir. Bu test ilk kez Wright tarafından 1897 yılında uygulanmıştır. *B. abortus* S99 veya *B. abortus* 1119 kökenlerinin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonundan elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılması esasına dayanır. Bu antijen, LPS benzerliğinden dolayı *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis*'e karşı oluşmuş antikorlar tarafından aglütine edilir. STA testinin düşük özgüllüğü diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Romatoid faktör aktivitesi ile oluşan IgM ise STA testindeki özgüllük düşüklüğünden sorumludur. STA testi, uygun tedavi protokolünün seçiminde ve hastalığın seyrini göstermede önemli olan farklı immünglobulin sınıflarını ayırt edemez.⁹⁸

Bruselloz tanısı için titrenin 1/160'dan fazla olması ve bir-iki hafta sonra titrenin belirgin yükselmesi değer taşır. Uygun antibiyotik tedavisine karşın olguların % 5-72'sinde anlamlı STA testi titrasyonları iki yıla kadar yüksek kalabilmektedir.

Rivanol ve 2-Mercapto-etanol'lü Aglütinasyon Testi: Klasik STA testinde saptanan immünglobülinlerin hangi sınıftan olduklarını belirlemek mümkün olmaz. Ancak deney öncesinde hasta serumu 2 merkapto-etanol veya rivanol ile muamele edilirse, IgM sınıfı antikor moleküllerinin polipeptit zincirleri kırılarak, bu moleküllerin yıkıma uğratılması mümkündür. Bu işlemi takiben saptanacak pozitiflik IgG'lere bağlı olarak gelişecektir.

Coombs Testi: Klinik olarak bruselloz belirtileri olduğu halde yapılan aglütinasyon deneylerinin olumsuz olması, brusellozda sık rastlanan bir durumdur. Bazı serumlar özgül *Brucella* antikorları içermelerine rağmen, aglütinasyon meydana gelmez. Bu serumlar blokan antikorlar bakımından araştırılmalıdır. Bu antikorlar daha çok subakut klinik olgularda oluşurlar ve IgG yapısındadırlar. Bu antikorlar tarafından bloke edilen inkomplet antikorların, anti-human globulini (Coombs reaktifi) kullanılarak, antijenle reaksiyon vermeleri sağlanabilir. Blokan antikorlar varlığında antikor-antijen birleşmesi gerçekleşmekte, fakat aglütinasyon meydana gelmemektedir.

Ortama ilave edilen coombs reaktifi, antikorlar arası köprüler kurarak gerçek seropozitifliğin ortaya çıkmasını sağlar. Bu test özellikle düşük titrede antikor içeren veya negatif sonuç alınan kronik olguların belirlenmesinde önem taşır.

Hastalığın erken ve geç dönemlerinde, yüksek antikor titreli serumlarda daha sık olmak üzere prezon olayı ve diğer bloke edici fenomenler nedeniyle yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Prezon olayı, blokan antikora bağlı gelişebileceği gibi, ortamda eşit miktarda antijen ve antikor bulunmamasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Özellikle serum yüksek titrede antikor içerdiği zaman aglütinasyon düşük serum dilüsyonlarında maskelenebilir. Bu duruma ‘antikor fazlalığı zone’ veya ‘prezon’ adı verilir. Prezon olayı nedeniyle düşük titrelerde meydana gelebilecek bu yalancı negatiflik nedeniyle aglütinasyon titresi 1/1280’e kadar uzatılmalıdır.³⁴

C. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Akut ve kronik brücelloz tanısında immünglobulin sınıflarının profilini veren hızlı, yüksek duyarlılıklı, özgül ve güvenilir bir yöntemdir.¹⁰¹ Yüksek titrede IgM varlığı yeni enfeksiyonu, yüksek titrede IgG varlığı aktif enfeksiyonu düşündürür. Düşük düzeyde IgG varlığı geçirilmiş, tedavi edilmiş enfeksiyonu düşündürür.¹⁰² Nörobrücellozda BOS’da antikor aramak için de ELISA testi uygun bir yöntemdir.⁹⁴ İnsan kanındaki *Brucella* antijenleri direkt olarak sandwich ELISA ile saptanabilir, kan kültürü pozitif hastalarda özgüllüğü % 99,5, duyarlılığı % 100’dür.¹⁰³

D. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

KFT en duyarlı ve en özgül konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle brücelloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir. STA testi sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, geç kronik safha veya aşılanmalarda önemli bir tanı yöntemidir.¹⁰⁴

E. Brucellacapt

Kuyucuklarda gerçekleşen ve Coombs anti-serumu ile yapılan *Brucella* aglütinasyon testidir. Son zamanlarda geliştirilen bu test yöntemi, “immunocapture” aglütinasyon tekniği temeline dayanmaktadır. Brucellacapt yönteminde, kuyucuklar

insan kaynaklı IgG, IgM, IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Test *Brucella*'ya karşı oluşan üç antikor da tespit eder.

Bunların dışında *Brucella* dipstick testi, floresan polarizasyon assay (FPA), immünfloresan test (IFT) ve radioimmunoassay (RIA) yöntemlerle antikor tarama testleri yapılabilmektedir.¹⁰⁵

F. Deri Testleri

Allerjik tanı için bakterilerden elde edilen ve saflaştırılmış nükleoprotein kompleksinden oluşan 'brucellergen'in deri içine enjekte edilerek yapıldığı testtir. 24 saat içerisinde enjeksiyon yerinde kızarıklık, ödem ve endurasyon oluşması, kişinin *Brucella* bakterilerine karşı aşırı duyarlı olduğunu gösterir. Kısıtlı kullanım alanı olan bu testler ile geçirilmiş olgular, kronik brusellozdan ayırt edilememektedir.

2.1.10.2. Radyolojik Tetkikler

İskelet sistemi tutulumu olan olgularda direkt filmler yararlıdır. Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma, vertebra tutulumu olan olguların % 90'ında saptanabilir. Vertebral osteomyelit, sakroileit veya artritten şüphelenilen olgularda ilgili bölge bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans (MR) ile görüntülenmelidir. Organ ve eklem tutulumlarının belirlenmesinde radyoizotop maddeler ile yapılan sintigrafik tetkikler tanı koydurucudur. Tc 99m MDP (metilen difosfonat) kemik sintigrafisi bruselloza bağlı osteoartiküler komplikasyonların teşhisinde oldukça kullanışlıdır.¹⁰⁶

2.1.11. Tedavi

Brusellozda tedavinin primer amacı semptomları iyileştirme, komplikasyonları azaltma ve relapsı önlemedir. Seçilecek ilaçlar ve tedavinin süresi hastalığın yerleşimi ve altta yatan durumlar temelinde yapılır. Verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar içine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmaması ve tercihen bakterisidal etkili olması gerekir.

Brusellozda tedavi, DSÖ'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımı, hızlı direnç

gelişimine ve bakterinin hücre içi çoğalabilmesi nedeniyle yetersiz kalarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine neden olmaktadır.

Brucella bakterilerine *in vitro* etkili antibiyotikler; tetrasiklinler, trimetoprim sulfametoksazol, rifampisin ve florokinolonlardır.^{2,26,107,108} *In vitro* etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler *in vivo* tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır.^{2,108}

1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; tetrasiklin 2 gr/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) 6 hafta ve streptomisin 1 gr/gün, intramuskuler (total 20 gr olacak şekilde) 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. Bu tedavi ile nüks oranı % 2,8-8,4'lere düşürülmüştür.² 1986 yılında ise yine DSÖ tarafından hastalığın tedavisinde değişiklik yapılmış ve uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklinin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) ve rifampisinin tek ya da bölünmüş dozlarda 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir.¹⁰⁹

Brusellozda uygun tedavi verilen hastalarda tedavide başarısızlık ya da relaps sıklığı çok düşüktür. Bazı özel durumlarda klasik tedavi protokollerinde değişiklik yapılması gereklidir. Başlıcaları şunlardır;

Nörobruselloz tedavisi: Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS'a iyi geçebilmeli ve tercihen bakterisidal etkili olmalıdır. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerden doksisisiklin yağda eridiğinden BOS'a geçişi daha iyidir. Streptomisin kan-beyin bariyerini yeterince aşamamaktadır. Rifampisin ise BOS'a iyi geçmesi sebebiyle her kombinasyonda kullanılması gereken bir ilaçtır.¹⁰⁷ *Brucella* menenjit tedavisinde, bakterinin duyarlı olduğu belirlenen III. kuşak sefalosporinler, BOS'a iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler.²

Nörobruselloz tedavisinde en uygun tedavi rejimi ve süresi konusunda fikir birliği yoktur. Fikir birliği olmasa da doksisisiklinle beraber rifampisin, TMP/SMZ, siprofloksasin, streptomisin, gentamisin, seftriaksonun 2'li veya 3'lü olarak 3-9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir. Bu süre belirti ve bulgulara göre bireyselleştirilebilir. Ancak genellikle BOS proteini normale dönünceye, hücre sayısı 100/ mm³ ve altına ininceye, ayrıca BOS'da antikor titresi azalmaya başlayıncaya kadar tedaviye devam edilir.¹¹⁰ Kortikosteroidler, antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek, yapışıklıkları önlemek amacıyla tedaviye ek olarak önerilirler.²

Osteoartiküler tutulumu olan Bruselloz olgularında tedavi: Osteoartiküler tutulum gösteren olgularda yaygın olarak kullanılan kombinasyon doksisisiklin + aminoglikozittir.¹¹¹ Bruselloza bağlı osteoartiküler tutulum veya apse olan olgularda tedavi süresi tartışmalı olmakla birlikte çoğunlukla önerilen süre 3-6 aydır.^{61,79,112,113} Eritrosit sedimentasyon hızı normale dönene ve radyolojik iyileşme görülene kadar tedaviye devam edilmelidir.

Endokardit tedavisi: *Brucella* endokarditinde sadece ilaç tedavisi ile iyileşme bildirilmiş olsa da, genel yaklaşım ilaç tedavisi sonrasında cerrahi tedavidir. İçerisinde doksisisiklinin bulunduğu ikili veya üçlü kombinasyonların, hastanın verdiği cevap dikkate alınarak 6-9 ay gibi uzun süre uygulanması önerilmektedir.

Gebelikte tedavi: Bruselloz tedavisinde kullanılan antimikrobiklerin hamilelikte kullanımı ile ilgili Food and Drug Administration (FDA) sınıflandırması şöyledir:

Tablo 1. Gebelikte antimikrobiklerin risk kategorileri

	Gebelikte antimikrobiklerin risk kategorileri
Tetrasiklin (doksisisiklin)	D
Streptomisin, gentamisin, netilmisin	D
Rifampisin	C
Seftriakson	B
Ko-trimaksazol	C
Kinolonlar	C

A- Gebelerde çalışılmış, risk yok. B- Hayvan çalışmalarında risk yok, fakat insan çalışmaları yeterli değil veya hayvan toksitesi var, fakat insan çalışmalarında risk yok. C- Hayvan çalışmaları toksite göstermiş, insan çalışmaları yetersiz, fakat kullanımda görülecek yarar riski aşar. D- İnsanda risk kanıtları var ancak faydası ağır basabilir. X- Fetal anomali riski faydadan fazla.

Gebelikte etkinliği gösterilen iki tedavi rejimi önerilmektedir. Rifampisin 900 mg/gün PO, tek doz, tek başına ya da ko-trimoksazol (5 mg/kg/gün trimetoprim dozunda, günde iki kez) ile kombine olarak verilebilir. Ko-trimoksazol + gentamisin tedavisi de önerilmektedir.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyon evcil hayvanlarda kontrol edilmeli ve eradike edilmelidir. Hayvanlardaki eradikasyon *B. abortus* (suş 19) aşısı ile sığırlarda, *B. melitensis* (suş rev-1) aşısı ile koyun ve keçilerde sağlanabilir. Süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek kullanılması, etlerin mutlaka pişirilmesi topluma geçişin önlenmesinde zorunludur. Laboratuvar çalışanları için biyogüvenirlilik sınıf III önlemleri alınmalıdır. Diğer mesleki temas için korunma önlemleri de önemlidir.²

2.2. Vitamin D

2.2.1. Sentez ve Metabolizması

Vitamin D, hücre replikasyonunun düzenlenmesi ve endokrin fonksiyonlarda oldukça önemli rol oynayan bir hormondur. Vitamin D, bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle, vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilmektedir.⁷

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. Her ikisi de steroid türevidir. Kolekalsiferol (vitamin D₃) doğal olarak bulunan ana bileşik olup, 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının (UV) etkisiyle deride yüksek konsantrasyonda bulunan kolesterolün bir prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen D vitamininin temel kaynağıdır.¹¹⁴ İnsan vücudunda sadece vitamin D₃ sentezlenir. Bitkisel kökenli vitamin D₂ ultraviyole (UV) ışınları aracılığı ile yapraklarda sentezlenir.^{115,116} Vitamin D₃ ve D₂ benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir.

Deride yapılan D₃ vitamini bir α 1 globülin olan vitamin D bağlayıcı protein’e (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır.¹¹⁷ Diyetle bitkisel besinlerden alınan vitamin D₂ ve hayvansal besinlerden alınan vitamin D₃ ince barsaklardan absorbe edilir. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif değildir. Biyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için metabolik olarak değişikliğe uğrarlar. Yani iki hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif vitamin D şekline çevrilirler. Vitamin D’nin hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYP24, CYP2R1, CYP2 olarak da bilinir) ile 25(OH)D’ye ve sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25(OH)₂D’ye (aktif vitamin D) dönüşmesi gerekir. 1-alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25 hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bezler, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır.

25(OH)D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Serum 25(OH)D düzeyleri hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃’ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25-hidroksillenmiş radikalin oranı diyetle vitamin D₂ ve vitamin D₃’ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D₃

miktarına bağlıdır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür.¹¹⁷

Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu Vitamin D'nin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D'dir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir.⁶ Serum 1,25(OH)₂D konsantrasyonu 20-50 pg/ml (50-125 pmol/L)'dir ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir.^{118,119} 25(OH)D konsantrasyonu 1,25(OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken, 1,25(OH)₂D etki yönünden 25(OH)D'den 100 kat daha güçlüdür.^{5,120}

2.2.2. Vitamin D Katabolizması

Vitamin D'nin katabolize olma yolu hem karaciğer hem böbrekte 24-hidroksilasyondur. 24,25(OH)₂D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂D ise 24-hidroksilasyonla “kalsitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır.⁷

2.2.3. Vitamin D Kaynakları

Gerçekte bir prohormon olan vitamin D'yi insanlar yiyeceklerden, diyet desteklerinden ve deride güneş ışığına maruz kalmakla 7-dehidrokolesterolden (7DHC) endojen sentezle sağlarlar.¹²¹ Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan vitamin D'nin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave vitamin D almaya gerek yoktur.⁷

Yiyecekler ve diyet desteklerinde vitamin D kolekalsiferol veya ergokalsiferol şeklinde bulunabilir.¹²¹ Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi, vitamin D yönünden zengindir. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez. En önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentezlenen vitamin D'dir.⁷ İnsan sütü de 25 hidroksikolekalsiferol içermektedir. Bu durum yeni doğanlarda karaciğerin kolekalsiferolün ilk hidroksilasyonunu yapabilecek kadar gelişmemiş olması nedeni ile önem taşır.¹²²

2.3. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği, vitamin D₃'ün ciltte yetersiz endojen yapımı, diyetle yetersiz alımı ve/veya diyetle alınan vitamin D'nin ince barsaktan yeterli miktarda emilememesi

nedeniyle gelişir. Vitamin D eksikliği günümüzde dünyada en yaygın medikal durumlardan biri olarak tanımlanmaktadır.¹²³ Vitamin D eksikliğin semptom ve bulguları belirsiz veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınmaz ve tedavi edilemez.³

Kas iskelet sistemi üzerine bilinen etkilerinin yanında son epidemiyolojik çalışmalar vitamin D'nin antiinflamatuvar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük vitamin D seviyelerini kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirmektedir.^{3-5,124}

Dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonu, ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır. Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH)D ölçümü en güvenilir olanıdır.^{124,125}

Sağlıklı popülasyondaki serum 25(OH)D'nin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çoğu uzman serum vitamin D seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul eder.¹²⁶ Serum 25(OH)D seviyesinin 10 ng/ml'nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L) yeterli, >30 ng/ml (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlanabildiği gibi¹²⁵ serum 25(OH)D seviyesi 10 ng/ml altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-30 ng/ml arası (25-75 nmol/L) yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri (75 nmol/L) yeterlilik olarak da tanımlanabilmektedir.¹²⁷

Plazma 25(OH)D seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır.¹²⁴ Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, >70 yaş üstü erişkinler, prematüre bebekler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, BMI>30 kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler risk altındadır. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle obez olmayan kişilere göre vitamin D düzeyleri daha düşük bulunmaktadır.¹²⁸ Ayrıca tek tip veya vejeteryan beslenenlerde, süt ve süt ürünleri tüketiminin düşük olduğu toplumlarda kanda vitamin D miktarının düşük olduğu gözlenmiştir.¹²⁹

2.3.1. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Vitamin D eksikliği nedenleri¹²⁶

Nedenler	Örnekler
Ciltte azalmış sentez	Güneş koruyucu kullanımı, cilt pigmentasyonu, mevsim, enlem, günün zamanı, yaşlanma, cilt grefti
Azalmış absorbsiyon	Kistik fibrozis, Çölyak hastalığı, Whipple hastalığı, Crohn hastalığı, gastrik by-pass, kolesterol absorbsiyonunu azaltan medikasyonlar
Artmış sekestrasyon	Obezite
Artmış katabolizma	Antikonvülzan, glukokortikoid, aktivitesi yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immünsüpresanların kullanımı
Emzirme	
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D’nin artmış üriner kaybı	Nefrotik proteinüri
1,25(OH) ₂ D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Genetik hastalıklar	Raşitizme neden olan genetik mutasyonlar, Vitamin D direnci
Edinilmiş hastalıklar	Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar

2.3.2. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Günümüzde sağlıklı bireylerde vitamin D eksikliğini önlemek için önerilen yeterli alım infantlarda, çocuklarda ve 51 yaş altı erişkinlerde 200 İU, 51-70 yaş arası 400 İU ve 70 yaşın üzerindeki bireylerde 600 İU’dur.^{3,4,126} Bununla birlikte son araştırmalar çocuk ve erişkinlerde günlük yeterli alım tavsiyelerinin Ca absorbsiyonu ve PTH supresyonu için optimal seviyeleri sağlayamayabileceğini ileri sürmektedir. Bu endişeler nedeniyle Amerikan Pediatri Akademisi çocuk ve erişkinler için minimum günlük alımı iki katına çıkarmıştır.³ Postmenopozal kadınlarda ve güneşe maruziyetin yokluğunda çocuk ve erişkinlerin tüm yaş gruplarında 800-1000 İU/gün vitamin D önerilmektedir.^{4,126} Erişkinlerde kırık riskinin ve düşme oranlarının azaltması için önerilen vitamin D desteği 700-800 IU/gün’dür.³

Vitamin D eksikliği olanlarda 25(OH)D seviyelerini düzeltmek için 8 hafta süreyle haftada 50.000-60.000 İU oral kalsiferol uygun bir tedavidir. Replasmandan sonra serum seviyelerini kontrol için optimal zaman tam tanımlanmamıştır, fakat ulaşılmak istenen minimum seviye 30 ng/ml’dir. Serum 25(OH)D seviyeleri tedavinin tamamlanmasından sonra tekrar ölçülmeli, değerler minimum seviyeye ulaşmamış veya aşılammış ise kalsiferol ikinci kez 8 hafta süreyle verilmelidir.^{3,125} Serum 25(OH)D seviyeleri hala yükselmemişse en muhtemel neden tedaviye uyumsuzluk veya

malabsorbsiyondur. Eğer malabsorbsiyon düşünülüyorsa gastroenteroloji uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir. Vitamin D seviyeleri düzeldikten sonra kolekalsiferolün devam dozu diyetle veya destekle hergün 800-1000 İU olmalıdır.³

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarında yetişkinlerde ve çocuklarda önerilen tedavi protokolleri Tablo 3'te özetlenmiştir.¹²⁵

Tablo 3. Vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin tedavisi¹²⁵

Eksiklik (25(OH)D<10 ng/ml) tedavisi
Erişkin • 10000 IU/gün kalsiferol veya 60000 IU/hafta kalsiferol 8-12 hafta* • 300000 veya 600000 İU kalsiferol bir veya iki kez oral veya intramusküler Çocuk • 6 aydan küçük: 3000 IU/gün 8-12 hafta • 6 ay üzeri: 6000 IU/gün 8-12 hafta • 1 yaş üzeri: Tek doz 300000 IU kalsiferol**
Yetersizlik (25(OH)D 10-20 ng/ml) veya eksiklik sonrası idame tedavisi
Erişkin • 1000-2000 IU/gün kalsiferol veya • 10000 IU/hafta kalsiferol Çocuk • 6 aydan küçük: 200-400 IU/gün kalsiferol*** • 6 ay üzeri: 400-800 IU/gün kalsiferol

* IU'yi µg'ye çevirmek için 40'a bölünür.

** Tek doz tedavi etkilidir fakat idame tedaviyle devam edilmelidir.

*** Doğumda düşük vitamin D seviyelerine sahip emzirilen bebeklerde 200 IU yetersiz olabilir.

2.4. Vitamin D'nin Etki Mekanizması

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D, vitamin D'nin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir. 1,25(OH)₂D, DBP'e bağlanarak farklı hedef dokulara taşınır, burada serbest formu hücrelerce alınarak özgül bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D Reseptörü (VDR), steroid-retinoid-tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. VDR'nin retinoik asit X reseptörü (RXR) ile etkileşerek oluşturduğu heterodimerik kompleks (RXR-VDR) vitamin D cevap elementleri (VDRE) denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. 1,25(OH)₂D, reseptöre bağlandıktan sonra oluşturduğu yapısal değişiklik, hedef genlerin transkripsiyonunu uyaran çeşitli transkripsiyonel koaktivatörlerin ortama toplanmasını sağlar. VDR'lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. İnsanda 12. kromozomda lokalize olan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50kD'luk bir

proteindir. Aktive olmuş VDR, barsaklarda kalsiyum-bağlayıcı protein sentezini uyarır, kemikte ise osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır.¹¹⁷

VDR'ler barsak, kemik, böbrek dışında, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır.¹³⁰ Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D üreten yerlerdir.

1,25(OH)₂D, keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal ayrışmasını uyarır, monositlerin interlökin IL1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere ayrışmasını indükler. Ayrıca, PTH üretimini ve T ve B hücrelerinden sırasıyla IL2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca meme kansinmaları, melanomlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de 1,25(OH)₂D reseptörlerine sahiptir. 1,25(OH)₂D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormona proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır.¹¹⁷

Vitamin D₃ ayrıca NF-AT, NF-KB ve SMAD aileleri gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini etkileyebilir ve bunun sonucunda immün sistem üzerinde önemli etkilere aracılık edebilir.¹³¹ VDR polimorfizmleri, enfeksiyon, otoimmünite ve maligniteye yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. VDR, antijen sunan hücrelerce (makrofajlar ve dendritik hücreler) yapısal olarak sergilenirken, lenfositlerde aktivasyonu takiben sergilenir.⁹

Yapılan çalışmalar, VDR'nin insanlarda enfeksiyon hastalıklarına duyarlılığı regüle eden bir immün yanıt geni olabileceğini ortaya koymuştur.¹³²

2.5. Vitamin D'nin Kalsiyum Metabolizması Dışı Fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken, son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu

bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, çeşitli kanserler, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir.^{5,6,115}

2.5.1. Vitamin D ve Kanser

1980'lerin sonu ve 1990'ların başında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'nın yüksek enlemlerinde yaşayanlarda kolon, prostat ve meme kanserinden ölüm riskinde artış bildirilmiştir.⁵ Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi birkaç farklı kanser hücresi VDR bulundurur, kalsitriolün bu hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte etkisinin hücresel siklusun düzenlenmesi, ayrışmanın stimülasyonu, büyüme stimülasyonunun bozulması, anjiogenezisin inhibisyonu, malign hücrelerin artmış apoptozisi olduğu düşünülmektedir.¹²⁴ Hayvan modelleri ve insanlardaki gözlemsel çalışmalar vitamin D'nin kanserin önlenmesi ve sağkalımda faydalı olduğunu desteklemektedir.¹²⁶ Günlük 1100 IU vitamin D₃ ve 1000 mg kalsiyum alan postmenopozal kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin % 60 olarak azaltılabileceği bildirilmektedir.⁴

2.5.2. Vitamin D ve Diyabet

D vitamini reseptörleri (VDR), özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır.¹³³ VDR'lerin güçlü immünmodülatör etkileri vardır. Hayvan modelleri ve insanlardaki son çalışmalar vitamin D'nin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde ve tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Epidemiyolojik veriler uzun zamandır, yaşamın erken döneminde vitamin D'ye maruziyetle tip 1 DM gelişimi arasında bir bağlantı bildirmektedir. İnfantlarda artmış vitamin D alımıyla tip 1 DM gelişim riskinin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Son dönemlerde vitamin D, tip 2 DM gelişimine katkısı olduğu bilinen pankreatik β hücre fonksiyon defektleri, insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. İlişki bildirilen çalışmaların çoğu gözlemseldir. Bir metaanaliz düşük vitamin D seviyeleri,

kalsiyum veya süt alımı ile tip 2 DM veya metabolik sendrom arasında nispeten tutarlı ilişki göstermiştir.¹²⁶

2.5.3. Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR'ler vasküler düz kas, endotelyum, kalp kası hücrelerinde bulunmaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabilir. Gözlemsel çalışmalar düşük vitamin D seviyeleri ile kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir.¹²⁶ D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda, daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir.¹²⁶

2.5.4. Vitamin D ve Transplantasyon

D vitamini analogları doku transplantasyonu sonrasında kullanıldığında dokunun vücut tarafından reddini engellemeye yardımcı olduğu, enfeksiyonlara olan yatkınlığı azalttığı ve vücut direncini artırdığı gözlenmiş, bu vitaminin ileride potansiyel bir tedavi aracı olabileceği fikrine varılmıştır.¹³⁴

2.5.5. Vitamin D ve Psöriazis

1,25(OH)₂D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını doğurmuştur.¹¹⁷

2.5.6. Vitamin D ve Depresyon, Kognitif Durum

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyonla ilişkilendirilmektedir.³ Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR'lerinin varlığı ve vitamin D'nin antioksidatif etkisidir. Alzheimer hastası 225 kişideki bir çalışmada vitamin D seviyeleri (diğer vitamin seviyeleri değil) ile hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında korelasyon bulunmuştur.¹²⁶

2.5.7. Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar

Vitamin D eksikliği otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynamakta, ortaya çıkma sıklıklarını artırmaktadır. Multiple Skleroz (MS), Sjögren sendromu, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), tiroidit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir.^{8,135,136}

2.6. Vitamin D ve İmmün Sistem

D vitamininin aktif metaboliti olan 1-25 dihidroksi vitamin-D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]'ün, kalsiyum metabolizmasında önemli bir regülatör olmasının yanı sıra bağışıklık sistemini düzenleyici fonksiyonları vardır. Periferik kan mononükleer hücrelerinde vitamin D reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur.¹³⁷ Lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği ilk defa Manolages ve ark. tarafınca gösterilmiştir.¹³⁸ T helper hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve iki subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2). Th1 hücreler bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama ($\text{INF-}\gamma$), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroze edici faktör-alfa ($\text{TNF-}\alpha$) sekrete ederler. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir. Th1 ve Th2 hücreler $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamininin direkt hedefleridir.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$, monositleri aktive eder, hücre aracılı bağışıklığı regüle eder, lenfosit proliferasyonu ile immünglobulin üretimi ve sitokin sentezini baskılar. Vitamin D immünmodülatör rolünü antijen sunan hücreler ve T hücreleri tarafından ifade edilen vitamin D reseptörü aracılığıyla yapmaktadır.⁹ Vitamin D_3 reseptörlerinin immün hücrelerin neredeyse tamamında olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Vitamin D_3 'ün immün hücre fonksiyonlarını etkilediği *in vitro* ortamlarda gösterilmiştir. Vitamin D_3 myeloid serinin diferansiasyonunda rol oynar. Birçok yayın immatür monositlerin, olgun makrofajlara dönüşmesini Vitamin D_3 'ün sağladığını göstermektedir.¹³⁹ Vitamin D eksikliğinde immün sistem etkilenmektedir. Vitamin D yetersizliğinin hücresel seviyede etkisi makrofaj hücreleri üzerinde görülmekte, makrofajlar fonksiyonlarını yerine getirememektedirler. Dolayısı ile kemotaksis, fagositöz, proinflamatuvar sitokin üretimi yapılamamaktadır.⁸

2.7. Vitamin D ve Antijen Sunan Hücreler

VDR, antijen sunan hücrelerde yapısal olarak sergilenmektedir ve vitamin D'nin primer hedeflerinden biri de antijen sunan hücre grubudur.⁹ Vitamin D sentezinde görev yapan 1 α hidroksilaz enzimi böbrekte, PTH ve D vitamininin kendisi tarafından kontrol edilirken; makrofajlarda ise IFN- γ başta olmak üzere immün sinyallerin regülasyonu altında görev görmektedir.⁹

Makrofajlarca üretilen 1,25(OH) $_2$ D $_3$, negatif feed-back etkiye sahip değildir ve bu da makrofaj aktivite artışının gözlemlendiği patolojilerde, klinik olarak önemli sonuçlar doğurabilen hiperkalsemi mekanizmasını açıklamaktadır.⁹

Vitamin D $_3$, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p 21'in gen transkripsiyonunu indükler ve böylece monosit-makrofaj seride farklılaşmayı sağlar.¹⁴⁰ 1,25(OH) $_2$ D $_3$ antibakteriyel, antitümöral ve antiviral etkilerinde kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan C/EBP β 'yı indükler.¹⁴⁰ Monosit-makrofaj seri hücrelerde, C/EBP β 'nın indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar.¹⁴¹

Vitamin D eksikliği ile giden raşitizmde, rekürrent enfeksiyonların varlığı, vitamin D'nin immün sistemin işleyişi üzerindeki etkilerini destekler niteliktedir. Vitamin D eksikliği ile tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir.^{142,143} Yüz yıldan fazla zamandır tüberküloz tedavisinde güneşin yararlı olduğu bilinmektedir. Yoğun melanin pigmenti nedeniyle ultraviyole bağımlı D vitamin sentez yetenekleri belirgin azalmış olan Afrika kökenli Amerikalı bireylerde, tüberküloz enfeksiyonuna artmış bir duyarlılığın yanı sıra, tüberküloz enfeksiyonunun seyri de daha ağır olmaktadır.¹⁴⁴

Muhtemel mekanizmanın, makrofajların tüberküloz ile enfekte olması sonucunda hücrelerin uyarılması ile 1,25(OH) $_2$ D üretimini ve VDR ekspresyonunun artması olduğu bildirilmektedir. Bunların sonucunda tüberküloz ve diğer enfektif ajanlar için öldürücü olduğu bilinen bakterisidal bir protein olan katelisidinin gen ekspresyonu artar.⁴ Yapılan *in vitro* çalışmalar, vitamin D ve metabolitlerinin granümatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveolar makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığını göstermiştir.^{10,145} Son yıllarda vitamin D ve tüberküloza yatkınlık arasındaki ilişki

genetik faktörlere de dayandırılmakta ve vitamin D reseptör (VDR) genindeki polimorfizmin bu durumdan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸

D vitamininin antimikrobiyal etkisi, PAMPs (pathogen associated molecular patterns) diye bilinen bakteriyel ürünlerin hücre içi patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitede önemli rol oynayan “Toll-like Reseptör (TLR)”ler tarafından tanınması ile başlar. Toll ailesinin bütün üyeleri transmembran proteinleridir. Bugüne kadar TLR ailesinde 13 üye saptanmıştır. Bunlardan TLR1-TLR9 arası ve TLR11’in ligandları belirlenmiş; TLR10, TLR12 ve TLR13’ün ligandları ise henüz belirlenmemektedir. 1,25(OH)₂D₃, TLR’lerin koreseptörü olarak görev yapan CD14’ün sergilenmesini indükler. CD14, TLR-4 ile birlikte, makrofajlarca bakteriyel lipopolisakkarit (LPS=endotoksin)’e yönelik immün yanıtın indüklenmesinde önemli rol oynamaktadır.¹⁴⁹

TLR’nin PAMPs’ları tanınması, kemokin ve sitokinleri indükleyerek hem doğal, hem kazanılmış bağışıklığın tetiklenmesine yol açar. Bu reseptörler transkripsiyon faktörü NF-κB yoluyla sinyal oluşturmakta ve birçok inflamatuvar geni aktive etmektedirler. TLR sentezi makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve B lenfositlerde, T lenfositlerde, tonsilla palatina, adenoid dokuda, monositlerde gösterilmiştir.¹⁵⁰ Makrofaj ekstraselüler sıvıdaki 25 OH vitamin D’yi endositozla hücrenin içine alır. 1,25(OH)₂D vitamini hücrenin içinde sentezlenir ve kendi reseptörüne (VDR) yapışacak duruma gelir. Vitamin D reseptörünün uyarılması, endojen defensin β2 genleri ve cathelicidin antimicrobial peptid (Camp) üretimini artırır. Enfeksiyonlara karşı primer savunmada rol oynayan, camp ve defensin β2 genlerinin promoter bölgeleri, vitamin D cevap elementleri (VDRE) bölgeleri içermektedir.¹⁵¹ Bu ürünler bakteri üzerinde direkt öldürücü etkiye sahiptir.

Makrofajlarda TLR’lerin aktivasyonu ayrıca VDR sergilenmesini artırır ve bu yolla antimikrobiyal peptidlerin sentezinde indüksiyon yapar.¹⁴⁴ Afrika kökenli Amerikalı bireylerde, 1,25(OH)₂D₃ uygulaması, TLR aracılı katelisidin mRNA sergilenme artışını restore etmiştir.¹⁴⁴ VDR antagonist uygulaması, katelisidin mRNA indüksiyonunda % 80’nin üzerinde ve antimikrobiyal aktivitede % 70 oranında azalmaya yol açmıştır.¹⁴⁴ Bu veriler, insan makrofajlarında TLR aracılı antimikrobiyal yolların aktivasyonunun, VDR ve 1,25(OH)₂D₃ aracılı olduğunu açıkça vurgulamaktadır.

1,25(OH)₂D₃, LPS ile birlikte veya tek başına, nötrofillerde de camp sergilenmesini indüklemektedir.¹⁵¹ Camp, antibiyotiğe dirençli patojenlere karşı savunmada temel rol oynamaktadır ve hayvan modellerinde de sepsise karşı direnci arttırdığı gösterilmiştir.¹⁵² Bu veriler, vitamin D₃ analoglarının, fırsatçı patojen enfeksiyonlarına ve sepsise karşı savunmada yeri olabileceğini vurgulamaktadır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının vitamin D serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral üst solunum yolu enfeksiyonunun arttığı bildirilmektedir.¹⁵³ Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda % 80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda, raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür.^{154,155}

Çoğu viral olmak üzere değişik etyolojik ajanların neden olabildiği üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarına karşı korunmada vitamin D'nin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır.¹⁵⁶ Hindistan'daki bir çalışmada ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarının subklinik vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁷ Genç askerlerdeki akut solunum yolu enfeksiyonlarının (sinüzit, tonsillit, otit, bronşit, pnömoni, farenjit ve larenjit) sıklığı ile 40 nmol/L (16 ng/ml)'nin altındaki serum 25(OH)D konsantrasyonu arasında ilişki bulunmuştur.¹⁵⁸

Vitamin D'nin HIV enfeksiyonunun kontrolünde önemli bir role sahip olduğu klinik ve genetik araştırmalarla ortaya çıkmıştır. Fakat vitamin D fizyolojisi ve HIV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Vitamin D desteği ve seropozitif bireylerdeki CD4 T hücre sayısı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.¹⁵⁹ Ancak HIV enfeksiyonu nedeni ile oluşan mortalite ve vitamin D eksikliği arasında korelasyon tespit edilmemiştir. HIV(+) bireylerde vitamin D düzeyinin yorumu antiretroviral ilaçların vitamin D metabolizmasını bozucu potansiyel etkilerinden dolayı daha komplike hale gelmektedir.¹⁵⁹

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Düzeni

Araştırmaya Mayıs 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji klinik ve polikliniğinde izlenen, bruselloz tanısı alan ve tedavi başlanma kararı verilen 18 yaş ve üzerindeki 86 erişkin hasta alınmıştır. Aynı şekilde herhangi bir enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalığı olmayan 18 yaş ve üzeri 86 erişkin sağlam, gönüllü kişiden birebir şekilde kontrol grubu alınmıştır. Çalışmayla ilgili ÇÜTF Etik Kurulu ve yazılı hasta onayı alınmıştır. Semptomların başlama süresi sekiz haftadan kısa olanlar akut, 8-52 hafta olanlar subakut, 52 haftadan uzun olanlar kronik bruselloz olarak değerlendirilmiştir. Kan kültürü için otomatize kan kültürü sistemi (BACTEC) kullanılmıştır. Kemik sintigrafisi, sakroiliak eklem spot grafi, batin-pelvik USG, gerektiğinde vertebra MR, serebral MR ve ekokardiyografi, bruselloza ait bulgu ve komplikasyonların gösterilmesi için planlanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı, 25(OH)D, Ca, PTH, ALP, albumin, protein, SGOT, SGPT, tiroid fonksiyon testleri, CD4 düzeyleri, C-reaktif protein, ESR düzeyleri ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubunun solubl vitamin D reseptörü (VDR) için serum örneği -20°C’da ayda bir çalışılacak şekilde saklanmıştır.

3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri

3.2.1. Tanımlar

Bruselloz tanısı konulan hastalar klinik semptom ve bulguların varlığında aşağıdaki kriterler kullanılarak belirlenmiştir:

- a. Serum standard tüp aglütinasyon testinde (STA) spesifik antikor titresinin $\geq 1/160$ olması, veya,
- b. İki-üç hafta ara ile yapılan testlerde dört kat veya daha fazla titre artışının olması, veya,
- c. Herhangi bir kültür örneğinde *Brucella* bakterisinin üretilmesi ile konulmuştur.

3.2.2. Çalışma Değişkenleri

Olguların cinsiyet, yaş, yaşadığı şehir, meslek gibi demografik özellikleri, muhtemel bulaş yolu, başvuru yakınmaları (ateş, kilo kaybı, eklem ağrısı, terleme, güçsüzlük), yakınmaların başlama zamanı, altta yatan hastalıklar (diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, hematolojik ve solid organ maligniteleri, aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, immünolojik/romatizmal hastalık ve osteoporoz), steroid kullanımı, muayene ve laboratuvar bulguları, radyografi bulguları, tanı ve tedavileri yönünden değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

3.3. Laboratuvar Teknikleri

3.3.1. Mikrobiyolojik Yöntemler

Kan kültürleri için, hastanın 8-10 ml kan örneği, BD Bactec plus Aerobic/F hemokültür şişelerine inokule edildi ve BACTEC 9240 (Becton Dickinson, USA) otomatize kan kültür sisteminde 35°C’de yedi gün inkübe edilmiştir. BACTEC cihazında pozitif sinyal alınan kan kültür şişelerindeki örneklerden, % 5 koyun kanlı Kolombia agar, Mac Conkey agar ve Çukulata agar besiyerlerine pasajla birlikte, eş zamanlı olarak yapılan Gram boyama preparatları da değerlendirilmiştir. Yedi günlük inkübasyon süresinin sonunda, BACTEC cihazında sinyal alınamayan kan kültür şişeleri için ise, çukulata besiyerlerine yapılan kontrol amaçlı pasajlardan sonra, negatif (üreme olmadı) değerlendirmesi yapılmıştır. İzolatların identifikasyonu koloni morfolojisi, Gram boyama ve monospesifik antiserumla aglütinasyon testi ile yapılmıştır. Gram boyamada soluk, minik, Gram negatif kokobasil şeklinde görülen, oksidaz ve katalaz testi pozitif izolatların, üreaz aktiviteleri de araştırılarak *Brucella* ön tanısı konulmuştur. Ayrıca, kolonilerin tümü, VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) sistemde Gram negatif bakteri identifikasyon kartları kullanılarak *Brucella* olarak tanımlanmıştır. Laboratuvar çalışmalarının tamamı, ikinci düzey güvenlik kabininde yapılmıştır.

3.3.2. Serum 25(OH)D Ölçümü

Hastalardan serum 25(OH)D düzeylerinin tespiti için EDTA’lı tüplere kan örnekleri alınmıştır. ÇÜTF Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda serum 25(OH)D seviyeleri Shimadzu LC 20AD/T serisi (Kyoto, Japan) HPLC cihazında kromatografik yöntemle ölçülmüştür.

3.3.3. Serum VDR Düzeylerinin Ölçümü

Serum VDR düzeylerinin ölçümü için düz tüpe alınan kanlar 1000 rpm’de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra plazmaları ayrılmış ve analiz yapılacağı güne kadar -20°C’de saklanmıştır. Serum VDR düzeylerinin ölçümü için mikroelisa test kiti kullanılmıştır.

Serum VDR Düzey Ölçümünün Hazırlık Aşaması

1. Örnekler oda sıcaklığına ulaşması için buzdolabından çıkarıldı.
2. Şişe içerisinde katı halde bulunan standart 1 ml standart dilüentle çözündürüldü.
3. Assay dilüent A üzerine 6 ml distile su ilave edildi, Assay dilüent B üzerine 6 ml distile su ilave edildi.
4. Detection Reagent A üzerine 12 ml Assay dilüsyon A koyuldu, Detection Reagent B üzerine 12 ml Assay dilüsyon B koyuldu.
5. 20 ml’lik 30X konsantre yıkama solüsyonu 580 ml distile su ile hazırlandı.

Serum VDR Düzey Ölçümünün Test Protokolü

1. 100 µl standart ve örnek serumları plate’deki kuyucuklara konuldu, üzeri kapatılarak 37°C’de 2 saat inkübe edildi.
2. Kuyucuklardaki sıvı boşaltıldı, yıkanmadı.
3. Kuyucuklara 100 µl Detection Reagent A çalışma solüsyonu konuldu, üzeri kapatılarak 37°C’de 1 saat inkübe edildi, inkübasyon sonrası tekrar yıkandı.
4. Plate yıkama cihazında 3 kez yıkandı.
5. Kuyucuklara 100 µl Detection Reagent B çalışma solüsyonu konuldu, üzeri kapatılarak 37°C’de 30 dk inkübe edildi.
6. Tekrar yıkama yapıldı.
7. Kuyucuklara 90 µl substrat solüsyonu konuldu, 37°C’de 10-15 dk karanlıkta inkübe edildi.
8. Üzerine yıkamadan 50 µl durdurucu solüsyon ilave edildi.
9. Sonuçlar ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunduktan sonra ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Science) paket programı ile, bilgisayar ortamına aktarıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Skapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde, Mann Whitney U testi, Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare veya Fischer's exact test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Veriler ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (ss), ortanca, alt değer (AD), üst değer (ÜD), sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Verilerin analizinde SPSS 11,5 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Mayıs 2009-Kasım 2010 tarihleri arasında 86 hasta ve 86 kontrolün alındığı çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,403$). Hastaların 38 (% 46,9)'i erkek, sağlıklı kontrol grubunun 43 (% 53,1)'ü erkekti. Bruselloz sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazla olmakla birlikte, arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,445$).

Tablo 4. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

		Hasta (n=86)	Kontrol (n=86)	p
Yaş*	Ortalama±SS	40,86±18,4	37,09±13,4	0,403
	Ortanca (AD-ÜD)	35 (15-78)	34 (18-80)	
Cinsiyet	Erkek n (%)	38 (44,2)	43 (50)	0,445
	Kadın n(%)	48 (55,8)	43 (50)	

*Ortalama ± SS, Ortanca (Alt Değer-Üst Değer (AD-UD)) olarak gösterilmiştir.

Hastaların mesleklere göre dağılımının değerlendirilmesi sonucunda 34 (% 39,5)'ünü ev hanımı, 20 (% 23,3)'sini serbest meslek, 11 (% 12,8)'ini emekli, 10 (% 11,6)'unu öğrenci, birini (% 1,2) asker, birini (% 1,2) öğretmen, birini (% 1,2) işsiz gibi bruselloz için özel risk taşımayan gruplar oluştururken, dördünü (% 4,7) çiftçi birini (% 1,2) laboratuvar personeli, birini (% 1,2) mezbaha işçisi gibi riskli işlerde çalışanlar oluşturmaktaydı.

Olguların yaşadıkları yerleşim yerlerinin dağılımını genellikle kentsel kesim oluşturmaktadır. Altmış iki olgunun (% 87,7) hastanemizin yer aldığı Adana ilinden geldiği, geriye kalan 24 olgunun (% 12,3) sırası ile en sık Osmaniye, Hatay, Mersin ve diğer çevre illerinden geldiği tespit edilmiştir.

Olguların geldikleri aylara göre dağılımlarına bakıldığında, en fazla (% 25,5) Temmuz, (% 19,7) Ağustos, (% 17,4) Haziran ayında, en az ise (% 1,16) Nisan, (% 2,32) Şubat ve (% 2,32) Aralık aylarında başvurulduğu saptandı.

Tablo 5. Hastalığın bulaş yolları

Bulaş yolu	n (%)
Süt-süt ürünü tüketimi	74 (86,1)
Hayvanlarla direkt temas	2 (2,4)
Laboratuvar temas	1 (1,2)
Çiğ et yeme	1 (1,2)
Bilinmeyen	8 (9,3)

Bruselloz açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde, olguların 78 (% 90,9)'inde enfeksiyon için olası bulaş kaynağı saptanmıştır. Belirlenen bulaş yolları arasında süt-süt ürünleri tüketimi ile bulaş, diğer bulaş yollarına göre yüksek bulunmuştur. Tablo 5’de hastaların bulaş yolları gösterilmiştir

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde hastaların 34 (% 29,1)’ünde kronik hastalık olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın altta yatan hastalıklara göre dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların altta yatan hastalıkları

Altta yatan hastalıklar	n (%)
HT	8 (9,4)
ASKH	6 (7,0)
Kr. Hepatit	6 (7,1)
Osteoporoz	4 (4,8)
Kanser	3 (3,6)
DM	3 (3,5)
İmmünolojik/romatizmal	2 (2,3)
KBY	2 (2,4)

Hastaların klinik belirti ve fizik muayene bulgularına baktığımızda en sık üç semptom sırasıyla 82 (% 95,3) hastada görülen halsizlik, 80 (% 93) hastada görülen artralji ve 61 (% 70,9) hastada görülen ateş olarak saptanmıştır. En sık rastlanan fizik muayene bulgusu 15 (% 17,5) hastada saptanan splenomegali olmuştur.

Komplikasyon gelişme oranı % 29,1 (n=25) olarak saptanmıştır. En sık spondilit olmak üzere osteoartiküler komplikasyonlar (% 22,1) (n=19) ilk sırada bulunmuştur. Beş (% 5,8) olguda nörolojik tutulum, bir (% 1,2) olguda endokardit mevcuttur. Çalışmamızda sakroiliak tutulum erkeklerde % 28,9, kadınlarda ise % 16,6 olarak bulunmuştur (p=0,270). Altısı tek taraflı, ikisi çift taraflı olmak üzere sakroileiti olan sekiz hastanın % 42,1’inde spondilit de eşlik etmekteydi. Aynı şekilde spondiliti olan 19 hastanın sekizinde (% 42,1) sakroileit de mevcuttu. Sakroileiti olan 19 hastanın üçünde (% 15,8) Tc^{99m} ile yapılan kemik sintigrafisi incelemesinde patolojik tutulum belirlendi.

Kemik sintigrafi bulguları normal olan bir hastanın MR’ında bilateral sakroileit mevcuttu. Kemik sintigrafi bulguları normal olan iki hastanın MR’ında spondilodiskit saptandı. Yedi hastanın hem MR’ında spondilodiskit, hem de kemik sintigrafisinde spondilodiskiti olan bölgede aktivite tutulumu mevcuttu. Hastalarımızda rastlanan klinik belirti, fizik muayene bulguları ve komplikasyonlarının sistemlere göre dağılımı Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Klinik belirti, fizik muayene bulguları ve komplikasyonların sistemlere göre dağılımı

Klinik özellikler	n	%
Halsizlik	82	95,3
Eklem ağrısı	80	93,0
Kilo kaybı	69	80,2
Ateş	61	70,9
Terleme	56	65,1
Diğer yakınmalar	28	16,6
Bulantı,kusma	23	13,6
Sakroileit	19	22,0
Tek taraflı	13	15,1
Çift taraflı	6	7
Splenomegali	15	17,5
Hepatomegali	12	14,0
Hepatosplenomegali	9	10,5
Bel ağrısı	8	4,8
Baş ağrısı	7	4,1
Psoas apsesi	3	3,5
Artrit	2	2,3
Orşit	1	1,2
Deri lezyonu	1	1,2
Visseral apse	yok	yok
Spondilit/spondilodiskit	19	22,1
Nörolojik tutulum	5	5,8
Endokardit	1	1,2

Spondilit 19 (% 22,1) hastada gözlenmiştir. ondört (% 16,3) hastada lomber vertebrada tutulum mevcut olup, 16 (% 18,6) hastada iki vertebra tutulumu mevcut bulunmuştur. Paraspinal apse beş (% 5,8) hastada, epidural apse beş (% 5,8) hastada mevcuttu. Spondilit özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Spondilit özellikleri

Spondilit özellikleri	n	(%)
Spondilit	19	22,1
Tutulan vertebra		
Lomber	14	16,3
Lumbosakral	3	3,5
Servikal	1	1,2
Torakolomber	1	1,2

Tablo 8'in devamı

Tutulan vertebra sayısı		
2	16	18,6
3	1	1,2
4	1	1,2
6	1	1,2
Apse varlığı		
Paraspinal apse	5	5,8
Epidural apse	5	5,8

Hastalığın klinik formları değerlendirildiğinde hastalarımızda yakınmaların başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen sürenin bir hafta ile 12 ay arasında değiştiği saptanmıştır. 72 (% 83,7) hastaya akut brucelloz, 11 (% 12,8) hastaya subakut brucelloz, üç (% 3,5) hastaya kronik brucelloz tanısı konulmuştur. Hastalarımızda hastalığın klinik formları ile yaş ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Akut brucellozlu hastalarda yaş ortalaması 36,5 (15-88) iken kronik brucellozlu hastalarda 58 (21-68) saptanmıştır. Klinik form ile yaş ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Klinik form ile yaş ve laboratuvar parametreleri ilişkisi

	Akut (n=72) Ortanca (AD-ÜD)	Subakut (n=11) Ortanca (AD-ÜD)	Kronik (n=3) Ortanca (AD-ÜD)	p
Yaş	36,5 (15-88)	30 (16-65)	58 (21-68)	0,427
Beyaz küre (/mm ³)	6,15 (1,4-15,4)	5,6 (2,47-14,2)	6 (4,7-6,01)	0,357
ESR (mm/h)	18,5 (2-111)	10 (2-47)	6 (5-30)	0,066
CRP (mg/L)	24,45 (1,9-261)	25 (2-76)	7,3 (3-14)	0,232
Hematokrit (%)	36 (23-45)	34 (24-43)	38 (36-42)	0,456
Trombosit (/mm ³)	221 (33-485)	204 (68-609)	224 (213-328)	0,560

Ayrıca hastalığın klinik formları ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonları arasındaki ilişkiye de bakılmıştır. Akut hastaların % 82'sinde ateş mevcut bulunmuştur. Klinik form ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Klinik form ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki

	Akut		Subakut		Kronik		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ateş	50	82,0	10	16,4	1	1,6	61	100,0	0,122
Kilo kaybı	58	84,1	10	14,5	1	1,4	69	100,0	0,086
Eklem ağrısı	66	82,5	11	13,8	3	3,8	80	100,0	0,538
Artrit	1	50,0	1	50,0	0	0,0	2	100,0	0,281

Tablo 10'un devamı

Hepatomegali	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3	100,0	0,611
Splenomegali	5	83,3	1	16,7	0	0,0	6	100,0	
Hepatosplenomegali	8	88,9	1	11,1	0	0,0	9	100,0	
Sakroileit	17	89,5	1	5,3	1	5,3	19	100,0	0,430
Orşit	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0,907
Deri lezyonu	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0	0,033
Psoas apsesi	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3	100,0	0,541
Spondilit/diskit	17	89,5	1	5,3	1	5,3	19	100,0	0,501
Nörolojik tutulum	3	60,0	2	40,0	0	0,0	5	100,0	0,168
Endokardit	1	100,0	0		0	0,0	1	100,0	0,907

Hastalarımızda ESR ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Sakroileiti ve spondiliti olan hastalarda ESR düzeyi ortalaması yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0,032$ ve $p=0,022$). Hastalarımızdaki ESR ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. ESR ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki

		ESR		p değeri
		n	Ortalama±SS	
Ateş	Var	61	24,93±25,54	0,902
	Yok	25	20,60±15,14	
Sakroileit	Var	19	36±32,00	0,032
	Yok	67	20,18±18,60	
Orşit	Var	1	55,00	0,163
	Yok	85	23,31±22,88	
Deri lezyonu	Var	1	2,00	0,116
	Yok	85	23,93±23,01	
Psoas apsesi	Var	3	35,67±28,91	0,351
	Yok	83	23,24±22,86	
Spondilit/diskit	Var	19	34,32±27,00	0,022
	Yok	67	20,66±20,99	
Nörolojik tutulum	Var	5	26,20±29,12	0,761
	Yok	81	23,52±22,79	
Endokardit	Var	1	21,00	0,744
	Yok	85	23,71±23,13	

Hastalarımızda CRP ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Spondilit ve psoas apsesi olan hastalarda CRP düzeyi ortalaması yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0,001$ ve $p=0,015$). Hastalarımızdaki CRP ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalarımızdaki CRP ile fizik muayene bulgu ve komplikasyonlar arasındaki ilişki

		CRP		p değeri
		n	Ortalama±SS	
Ateş	Var	61	39,61±43,15	0,228
	Yok	25	30,27±36,60	
Sakroileit	Var	19	54,01±63,97	0,198
	Yok	67	32,04±31,29	
Orşit	Var	1	94,00	0,163
	Yok	85	36,22±41,13	
Deri lezyonu	Var	1	11,60	0,698
	Yok	85	37,19±41,51	
Psoas apsesi	Var	3	95,33±39,70	0,015
	Yok	83	34,78±40,07	
Spondilit/diskit	Var	19	70,14±61,63	0,001
	Yok	67	27,47±27,55	
Nörolojik tutulum	Var	5	10,30±8,98	0,069
	Yok	81	38,54±42,03	
Endokardit	Var	1	50,00	0,535
	Yok	85	36,74±41,58	

Hastalarımızın tümüne STA testi yapıldı. Olgularda en sık (% 38,4) 1/640 titrede STA testi pozitifliği saptanmıştır. Olgularımızın birinde (% 1,2) STA testi negatif saptanmıştır. Olgularımızın 2 (% 2,3)’sinde STA testi 1/40, 1 (% 1,2)’inde STA testi 1/20 idi. Bu dört hastada tanı kan kültürlerinde üreme ile konulmuştur.

Olguların kan kültür sonuçları değerlendirildiğinde 29 (% 33,7) olguda kan kültüründe *Brucella melitensis* izole edilmiştir. Olgularımızda seroloji ve kan kültürü pozitiflik oranları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Bruselloz olgularında seroloji ve kan kültürü pozitiflik oranları

STA testi pozitifliği	n	%
1/160	16	18,7
1/320	16	18,6
1/640	33	38,4
1/1280	17	19,8
Kan kültürü pozitifliği	29	33,7

Hasta ve kontrol grubunun başvuru zamanındaki ortalama beyaz küre, hematokrit, trombosit, AST, ALT, ALP, PTH, kalsiyum, fosfor, CRP, sedimentasyon, total protein, albümin, TSH, FT4, 25(OH)D, VDR değerleri Tablo 14’de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda başlangıç fosfor, trombosit ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Beyaz küre, hematokrit, AST, ALT, ALP, PTH, kalsiyum, CRP, sedimentasyon, total protein, albümin, FT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri

Laboratuvar bulguları	Hasta Ortalama±SS (AD-ÜD)	Kontrol Ortalama±SS (AD-ÜD)	p değeri
Beyaz küre(/mm ³)	6,19±2,58 (1,4-15,4)	7,66±2,19 (4-17)	0,0001
CRP (mg/L)	35,15±34,30 (1,90-131)	4,94±4,25 (1,2-23)	0,0001
ESR (mm/h)	23,67±23 (2-111)	4,90±5,44 (2-37)	0,0001
ALP (U/L)	255,83±164,53 (50-921)	185±50,97 (88-430)	0,003
AST (U/L)	37,85±27,85 (11-153)	22,42±6,17 (13-40)	0,0001
ALT (U/L)	32,09±24,25 (7-143)	22,19±10,86 (5-67)	0,004
Total protein (gr/dl)	7,23±0,95 (4,4-9,8)	7,61±0,54 (5-8,7)	0,003
Albümin (gr/dl)	3,92±0,56 (2,5-4,9)	4,66±0,32 (3,9-5,3)	0,0001
Kalsiyum (mg/dl)	9,12±0,57 (7,9-11,4)	9,56±0,55 (8,2-11,3)	0,0001
PTH (pg/ml)	34,50±18,81 (8-91)	42,79±18,41 (13-97)	0,001
Fosfor (mg/dl)	3,53±0,80 (1,5-5,5)	3,61±0,73 (2,3-5,9)	0,646
Hematokrit (%)	35,41±5,35 (23-45)	41,80±4,57 (29-49)	0,0001
Hemoglobin (gr/dl)	11,35±1,76 (7-15)	13,68±1,74 (9-17)	0,0001
Trombosit (/mm ³)	228,27±99,88 (33-609)	242,86±65,76 (122-556)	0,133
TSH (IU/ml)	1,69±1,03 (0-4,5)	1,51±0,70 (0,1-3,8)	0,458
FT4 (ng/ml)	1,19±0,32 (0,1-2,7)	0,87±0,52 (0,1-2,2)	0,0001
CD4	744,08±332,5 (156-1697)	942,02±258,648 (443-1833)	0,0001

Hastalara verilen tedavi protokolleri ve süreleri incelendiğinde % 58,1 sıklıkla doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyon olarak belirlenmiştir. Brusellozlu hastaların tedavisinde kullanılan tedavi kombinasyonları ve tedavi süreleri Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastalara uygulanan tedavi protokolleri ve süreleri

Tedavi protokolü	n	%
Doksisisiklin+rifampisin	50	58,1
Doksisisiklin+rifampisin+gentamisin	17	19,8
Doksisisiklin+rifampisin+TMP-SMZ	5	5,8
Rifampisin+TMP-SMZ	5	5,8
Doksisisiklin+siprofloksasin+streptomisin veya gentamisin	2	2,4

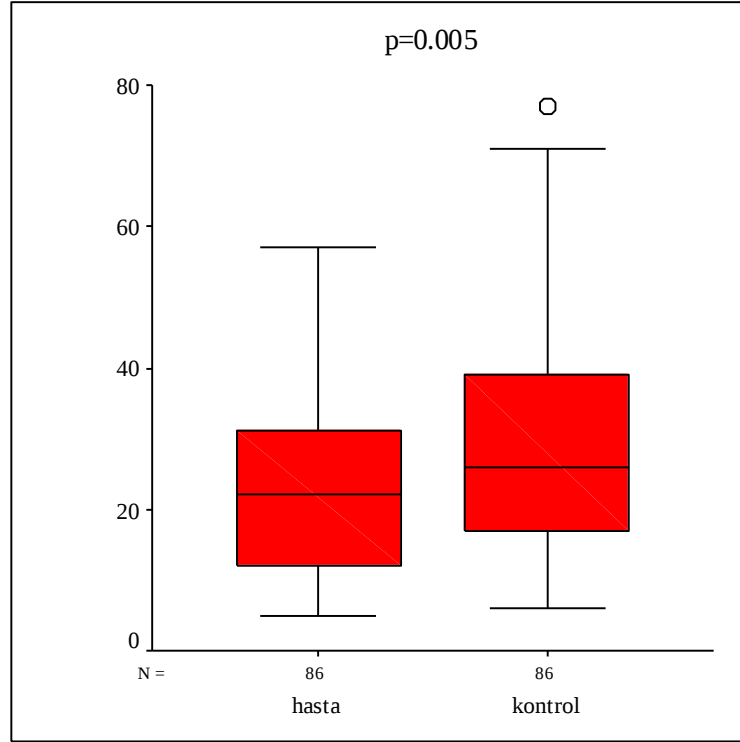
Tablo 15'in devamı

Rifampisin+siprofloksasin+gentamisin	2	2,3
Rifampisin+siprofloksasin	2	2,3
Doksisiklin+rifampisin+siprofloksasin	2	2,3
Rifampisin+siprofloksasin+TMP-SMZ	1	1,2
Tedavi süresi		
6 hafta	60	69,8
3 ay	2	2,3
6 ay	2	2,3
7 ay	1	1,2
9 ay	6	7,0
1 yıl	15	17,4

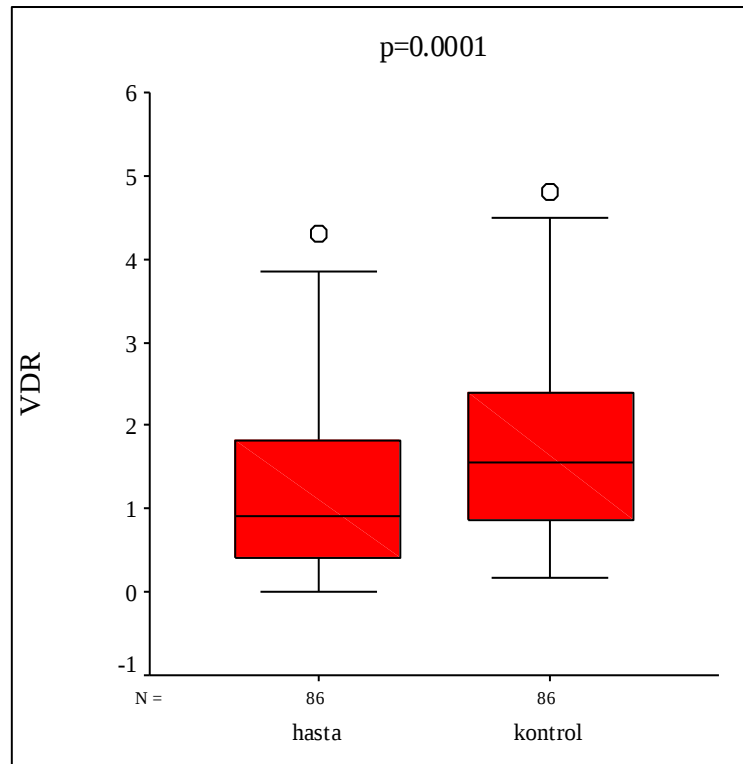
Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında, 25(OH)D ve VDR düzeyi bakılarak karşılaştırılmıştır. Hastalarda 25(OH)D düzeyi ortalaması $23,28 \pm 13,21$ ng/ml iken, kontrol grubunda $30,21 \pm 16,14$ ng/ml olup, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Hasta grubunda VDR düzeyi ortalaması $1,21 \pm 1,04$ ng/ml iken, kontrol grubunda $1,77 \pm 1,10$ ng/ml olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,0001$). Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarındaki 25(OH)D ve VDR düzeyleri Tablo 16, Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Bruselloz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda 25(OH)D ve VDR düzeyleri

Laboratuvar bulguları	Hasta Ortalama $\pm$ SS (AD-ÜD)	Kontrol Ortalama $\pm$ SS (AD-ÜD)	p değeri
25(OH)D (ng/ml)	$23,28 \pm 13,21$ (5-57)	$30,21 \pm 16,14$ (6-77)	0,005
VDR (ng/ml)	$1,21 \pm 1,04$ (0-4,3)	$1,77 \pm 1,10$ (0,16-4,80)	0,0001



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubu ile 25 OH vitamin D düzeyi arasındaki ilişkinin Box Plot grafiği ile gösterilmesi



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubu ile VDR düzeyi arasındaki ilişkinin Box Plot grafiği ile gösterilmesi

Brusellozlu hastalarda cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisine bakılmıştır. 25(OH)D düzeyi ortalaması kadınlarda $21,85 \pm 13,09$ ng/ml olup, erkeklerde $25,09 \pm 13,31$ ng/ml bulunmuştur. Kadın hastalarda 25(OH)D düzeyi ortalaması daha düşük olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,262$). VDR düzeyi ortalaması kadınlarda $1,20 \pm 1,04$ ng/ml olup erkeklerde $1,23 \pm 1,06$ ng/ml bulunmuştur. Kadın hastalarda VDR düzeyi ortalaması daha düşük bulunmuştur. Aradaki fark aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,878$). Hastaların cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi

		n	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
25(OH)D	Kadın	48	$21,85 \pm 13,09$	0,262
	Erkek	38	$25,09 \pm 13,31$	
VDR	Kadın	48	$1,20 \pm 1,04$	0,878
	Erkek	38	$1,23 \pm 1,06$	

Aynı şekilde sağlıklı kontrol grubunda cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisine bakılmıştır. 25(OH)D düzeyi ortalaması kadınlarda $23,69 \pm 13,72$ ng/ml olup, erkeklerde $36,73 \pm 15,87$ ng/ml bulunmuştur. Sağlıklı kadınlarda 25(OH)D düzeyi ortalaması daha düşük saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$). VDR düzeyi ortalaması kadınlarda $1,39 \pm 0,75$ ng/ml olup, erkeklerde $2,16 \pm 1,27$ ng/ml bulunmuştur. Sağlıklı kadınlarda VDR düzeyi ortalaması daha düşük bulunmuştur. Aradaki fark aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlere göre 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi

		n	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
25(OH)D	Kadın	43	$23,69 \pm 13,72$	0,0001
	Erkek	43	$36,73 \pm 15,87$	
VDR	Kadın	43	$1,39 \pm 0,75$	0,001
	Erkek	43	$2,16 \pm 1,27$	

Hastalığın klinik formları ile 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisine bakılmıştır. Gruplar arasında hem 25(OH)D hem de VDR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır (sırası ile $p=0,152$, $p=0,285$). Hastaların klinik form ile 25(OH)D ve VDR düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Klinik form ile 25(OH)D ve VDR düzeyleri arasındaki ilişki

Yakınmaların başlama zamanı		n	%	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
25(OH)D	Akut	72	83,7	24,50 $\pm$ 13,64	0,152
	Subakut	11	12,8	15,95 $\pm$ 7,24	
	Kronik	3	3,5	21,0 $\pm$ 14,0	
VDR	Akut	72	83,7	1,26 $\pm$ 1,03	0,285
	Subakut	11	12,8	1,11 $\pm$ 1,19	
	Kronik	3	3,5	0,50 $\pm$ 0,36	

Hastalarda komplikasyon varlığı ile 25(OH)D ve VDR düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Her iki grupta da hem 25(OH)D, hem de VDR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0,783$, $p=0,660$). Hastaların komplikasyon ile 25(OH)D ve VDR düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Komplikasyon ile 25(OH)D ve VDR düzeyleri arasındaki ilişki

Komplikasyon*		n	%	Ortalama $\pm$ SS	p değeri
25(OH)D	Var	25	29,1	23,56 $\pm$ 12,52	0,783
	Yok	61	70,9	23,17 $\pm$ 13,58	
VDR	Var	25	29,1	1,34 $\pm$ 1,19	0,660
	Yok	61	70,9	1,16 $\pm$ 0,98	

*Spondilit, nörobruselloz, endokardit

5. TARTIŞMA

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerinin yol açtığı, tüm dünyada görülen ve halen ülkemizde endemik seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Tüm dünyada yıllık 500.000 yeni bruselloz olgusu tahmin edilmektedir. Türkiye’de bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına rağmen mortalitesi düşük bir enfeksiyon hastalığıdır.

Bruselloz, hayvanlardan insanlara bulaşan bir hastalık olması nedeniyle özellikle hayvancılığın yoğun olduğu kırsal bölgelerde daha sık görülmektedir.¹⁶⁰ Hatipoğlu ve ark.¹⁶¹’nin yaptıkları çalışmada olguların % 76’sının kırsal kesimde yaşadığı belirtilmiştir. Taşova ve ark.,³³ Akdeniz yöresindeki bruselloz olgularını inceledikleri serilerinde, bölge halkının hastalığı ve bulaş yollarını bilmelerine karşın kaynatılmadan üretilen süt ürünlerinin tüketiminin önlenemediğini belirterek halkın ısrarla eğitiminin sağlanmasının hastalığın kontrolünde önemli olacağı üzerinde durmuşlardır. Çalışmamızda 62 olgunun (% 87,7) hastanemizin yer aldığı Adana ilinden geldiği, geriye kalan hastaların en sık Osmaniye, Hatay, Mersin ve diğer çevre illerinden geldiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda olguların geldiği bölgeler açısından fark bulunmamıştır. Bunun muhtemel nedenleri, kentsel kesimde de taze peynir tüketiminin devam etmesi, kentsel alanda da tarım ve hayvancılıkla uğraşılıyor olması ve kentsel alanda yaşayan insanların kırsal yaşam alanları ile bağlantılarının olması olabilir.

Hayvan yetiştiricileri, kasaplar, veterinerler meslek olarak riskli gruptadır.^{160,162} Yüce ve ark.¹⁶³’nin yaptıkları çalışmada olguların % 25,4’ünün bruselloz açısından riskli meslek grubuna sahip oldukları bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların daha düşük bir oranda (% 7,1) riskli meslek grubundan olduğu belirlenmiştir. Bu durum hastalığın toplumdaki yaygınlığını da ortaya koymaktadır.

Gür ve ark.³¹’nin yaptıkları bir çalışmada olguların ilkbahar ve yaz aylarında tanı aldıkları, Kırgızistan’da yapılan bir çalışmada ise hastalığın en yoğun olarak Nisan ayının sonu Mayıs ayının başında görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni de bu dönemde hayvanların yavru lamaları nedeniyle, hayvanlar ve çıkartılarıyla temasın yoğun olmasına bağlanmıştır.¹⁶⁴ Çalışmamızda, olguların geldikleri aylara göre dağılımlarına bakıldığında brusellozlu olguların saptandığı aylar hayvanların yavru lama dönemleridir. Olgu sayısındaki artışın muhtemelen bu aylarda hayvanlar ve çıkartıları

ile yoğun temasın olmasına ve bu aylarda üretilen peynirin taze olarak tüketilmesine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Brusellozla ilgili yapılan çalışmalarda cinsiyet konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda hastalığın erkeklerde, diğer bazılarında ise çalışmamızda olduğu gibi kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir.^{162,165-169} Ancak çalışmamızda cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gösterilmemiştir ($p=0,445$). Kadın olguların çoğunlukta olması bölgede hayvan bakımı, süt ve süt ürünlerinin hazırlanmasında genellikle kadınların çalışması, ayrıca çalışabilir durumdaki erkeklerin süt ve süt ürünlerinin taze olarak tüketildiği ilkbahar-yaz dönemlerinde çalışmak için hastalığın endemik olmadığı değişik bölgelere gitmelerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastalık hemen her yaş grubunda görülmekle beraber daha çok genç erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür.² Ülkemizde yapılan çalışmalarda ortalama yaş 27-43 arasında saptanmıştır.^{33,160,165,166,169,170} Çalışmamızda ortalama yaşı $40,8 \pm 18,4$ yıl (15-78 yaş) olduğu bulunmuştur ve bu değerler çalışmalardaki yaş aralığı ile uyumluluk göstermekteydi. Yapılan bir klinik çalışmada farklı yaş gruplarında bruselloz serolojisi, bruselloza ait klinik bulgular ve bruselloz tedavisi araştırılmıştır. Bu araştırmaya göre, yaşı 65'in üzerinde olan hastaların immün yanıtında yetmezlik bulunmasına rağmen, genç hasta grubuna uygulanan bruselloz tedavisi ile bu yaş grubunda başarılı sonuçlar alınmıştır. Aynı çalışmada yaşlılığa bağlı immün yanıtta azalmanın bruselloza ve tedavisine olumsuz etkide bulunmadığı tartışılmıştır.¹⁷² Özellikle ülkemiz gibi endemik ülkelerde bruselloz üretken yaş grubunu etkileyerek önemli morbidite ve ekonomik kayıplara yol açtığı göz önüne alındığında brusellozun önemi daha da artmaktadır.

Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok temas ve inhalasyon yolu ile bulaşın ön planda olduğu görülmektedir.² Ülkemizde bruselloz için temel bulaşma kaynağı hastalığın endemik olduğu diğer ülkelerde olduğu gibi pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir.¹⁶⁰ Gilgil ve Bütün¹⁷³ hastalarının % 79,1'inde taze peynir tüketimi veya hayvanlarla yakın temas öyküsünün olduğunu bildirmişlerdir. Brusellozun bulaşma yollarının değerlendirildiği farklı çalışmalarda, süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile bruselloz hastalığının gelişim riskinin % 30 ile % 94,6 arasında

değiştirdiği bildirilmiştir.^{33,161,171} Bruselloz tanısı alan 86 hastanın yer aldığı çalışmamızda hastalarımızın % 86,1'inde süt-süt ürünleri ve özellikle taze peynir tüketimi saptandı ve bu bulgu literatür oranları ile uyumluluk gösteriyordu. Et ürünleri nadiren enfeksiyon kaynağıdır. Çünkü et genellikle çiğ yenmemektedir ve kas dokusu içerisindeki mikroorganizma sayısı düşüktür. Gür ve ark.³¹'nin yaptığı çalışmada olguların % 55'inde çiğ köfte tüketimi öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda çiğ köfte ya da benzeri çiğ et içeren gıda tüketimi öyküsü olan bir (% 1,2) hasta mevcuttur.

Brusellozun birçok hastalıkla kolaylıkla karışabilen çok değişik belirti ve bulgularının olması tanı ve tedavisinde gecikmelere yol açmaktadır. İncelenen çalışmalarda ateş % 59-100, terleme % 41-91, halsizlik % 58-98, kas ağrısı % 14-60, eklem ağrısı % 40-84, baş ağrısı % 20-64, kilo kaybı % 10-53, iştahsızlık % 31-73, döküntü % 3-15, splenomegali % 11-50, hepatomegali % 9-55, periferik artrit % 5-30 oranlarında saptanmıştır^{33,160,165,166,169,170} ve bu bulgular bizim çalışmamızdaki oranlar ile uyumluluk göstermektedir.

Brusellozun en yaygın komplikasyonu kas-iskelet sistemi tutulumudur.¹⁷⁴ Brusellozda kemik-eklem tutulumu başta sakroileit olmak üzere, periferik artrit, spondilit, paravertebral apse, tenosinovit ve bursit gibi çeşitli tablolara karşımıza çıkabilmektedir.¹⁶⁰ Yüce ve ark.'nın "Türkiye'de Bruselloz" başlıklı derlemesinde Türkiye'nin farklı bölgelerinde kemik eklem tutulum sıklığı % 10-85 oranında bulunmuştur.¹⁶⁰ Ertem ve ark.¹⁷⁵'nin çalışmasında ise osteoartiküler tutulum hastaların % 20,9'unda saptanmıştır. Çalışmamızda kemik eklem tutulum sıklığı % 36 olarak saptanmış olup literatür bulguları ile uyumlu idi.

Spondilit, daha ziyade kronik brusellozlu, orta ve ileri yaş grubu hastalarda % 75 oranında lomber bölgede görülmektedir.¹⁷⁹ Bunu torakal ve servikal vertebra tutulumu izlemektedir. Çoklu tutulum ise ender bir bulgudur. Geyik ve ark.¹⁸⁰'nin çalışmasında hastaların, % 34'ünde sakroileit, % 29'unda spondilit saptanırken; bir başka çalışmada hastaların % 7,3'ünde sakroileit, % 3,3'ünde spondilit saptanmıştır.¹⁸¹ Çalışmamızda % 22,1 oranında spondilit saptanmış olup, spondiliti olan hastaların % 94,7'sinde lomber vertebra tutulumu mevcuttu.

Brucella spondiliti enfeksiyöz spondilitlerin hafif bir kronik formu olarak düşünülse de, bazen ciddi destrüktif lezyonlara yol açabilmektedir.¹⁷⁸ Paravertebral ve/veya epidural kitle, spinal kord veya kök basısı veya vertebral kolon instabilitesi

geliştiği durumlarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Spondilitli hastalarda tedavi başarısızlığı ile sık karşılaşıldığından tedavi süresinin en az üç ay olması istenmektedir.² Spondilitli hastalarımızın hiçbirinde cerrahi girişim endikasyonu oluşmamıştır ve tümüne üçlü tedavi en az üç ay süreyle verilmiştir.

Spondilit % 10-20 oranında paraspinal apse ile komplike olabilir. Epidural apse ile birlikte spondilitin çok nadir olduğu ve 1/10.000 oranında görüldüğu bildirilmiştir.¹⁸² Spondilitin geç komplikasyonu olarak gelişen epidural apse nadiren paravertebral dokulara da yayılır. Epidural apse tanısında MR çok değerli bir tanı yöntemidir. Literatürde bu komplikasyonlar tek tek vakalar şeklinde görülmekte, ulaşılabilen en geniş seri 11 vakadan oluşmaktadır.^{182,183} Çalışmamızda spondilitli hastalarımızın 5 (% 5,8)'inde paraspinal, 5 (% 5,8)'inde epidural apse saptanmıştır. Hastalarımızın tanıları serolojik inceleme ve MR görüntüleri ile konulmuştur. Bu oranlar dikkate alındığında, hastalarda tanının gözden kaçmaması için, apse tespitinin klinik muayene ve direkt radyografi ile kesin olarak yapılamaması nedeniyle değerlendirmelerin ileri tetkiklerle yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bruselloza bağlı spondilitli olgular mutlaka apse açısından araştırılmalı ve nörolojik defisitlerin gelişebilmesi nedeniyle yakından izlenmelidir.

Sakroiliak eklem genç yetişkinlerde genellikle tek taraflı ve akut hastalık sırasında tutulmaktadır.⁶²⁻⁶⁴ İki taraflı olduğu durumlarda bile çoğu zaman asimetriktir ve bu özelliği onun noninfeksiyöz sakroileit nedenlerinden ayırt edilmesine yardımcıdır.⁶⁷ Ancak Taşova ve ark.¹⁷⁶'nın yapmış oldukları çalışmalarında bilateral tutulumun daha sık olduğu bildirilmiştir. Özel S. ve ark'ları çalışmalarında sakroiliak tutulumun % 55 ve tutulumun % 72,7 oranında bilateral olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷⁷ Bizim çalışmamızda sakroiliak tutulum % 22 olup, sakroileiti olan hastaların % 68,4'ünde tek taraflı tutulum vardı. Çalışmamızda sakroiliak tutulum erkeklerde % 28,9, kadınlarda ise % 16,6 olarak bulunmuştur (p=0,270).

Bruselloza bağlı sakroileitte özellikle erken dönemde olmak üzere pozitif radyografik bulguların bulunmayabileceği bildirilmiştir.^{63,173} Çalışmamızda sakroileitli olgularımızın çoğunda tanıyı doğrulamak için direkt radyografik değerlendirmenin yanı sıra ileri tetkik gerekmiştir. Sakroileitli olguların yaklaşık olarak 1/10'unda spondilitin eşlik ettiği saptanmıştır.¹⁷⁸ Bruselloza sekonder vertebral değişiklikler, en iyi şekilde Tc^{99m} ile yapılan kemik sintigrafisi ve MR ile görüntülenmektedir.¹⁷⁶ Bütün bruselloz

olgularının yaklaşık % 10'unda ve brucelloza bağlı osteoartiküler ağrı tarif edenlerin yaklaşık yarısında sintigrafik olarak sakroileit saptanmaktadır.⁶⁷ Çalışmamızda direkt grafi, MR ve kemik sintigrafisi, kemik-eklem tutulumlarının belirlenmesi için kullanılmış ve farklı oranlarda tanısal değere sahip oldukları gözlenmiştir. Bu nedenle brucellozun kemik-eklem tutulumunun belirlenmesinde direkt grafi, sintigrafi ve MR'ın birlikte kullanımı ile daha güvenilir sonuçlara gidileceği desteklenmiştir. Brusellozda tanının gecikmesi nedeniyle komplikasyon sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda da spondilit oranının yüksekliği dikkat çekmektedir. Bu grup hastaların uzun tedavi sürelerine ihtiyaç duyması, sekel gelişmesi ve zaman zaman ortopedik girişim gerektirmesi, basit önlemlerle korunulabilecek böyle bir hastalık için oldukça kötü bir prognoz sayılmalıdır.

Periferik artrit osteoartiküler brucellozun sıklık bakımından üçüncü sırada karşılaşılan bir klinik formu olup, özellikle çocuklarda ve genç hastalarda görülmekte ve monoartrit şeklinde seyretmektedir. Artritin başlangıcı akut ve çok ağrılı olup, etkilenen eklemlerde kızarıklık, ısı artışı, efüzyon ve hareket kısıtlılığı olur. En sık diz ve ayak bileği eklemleri tutulur. Dörtüyz brucellozlu hastayı içeren bir çalışmada artrit görülme oranı % 26 olarak bildirilmiştir. Artritli olgulardan % 56'sının akut brucellozlu, % 25'inin subakut ve % 19'unun kronik dönemde olduğu belirlenmiştir. Artritli hastaların % 30'unda eklemde efüzyon saptanmıştır ve bunların % 94'ü akut brucellozlu hastalardır. Aygen ve ark.¹⁶²'nin çalışmasında hastaların % 47,2'sinde (dokuz diz, beş kalça, bir ayak bileği, bir ayak başparmağı) periferik artrit, % 33,3'ünde sakroileit vardı. Taşova ve arkadaşları serilerinde % 19,5 oranında periferik artrit saptamışlardır.¹⁷⁶ Serimizde periferik artrit oranı % 2,3 (n=2) olarak bulunmuştur. Bu sayının azlığı bu grup hastaların semptomları nedeniyle daha çok Fizik Tedavi, Romatoloji ve Ortopedi bölümlerine başvurması ve izlenmesi olabilir. Kimi zaman bu klinikler konsülte etmeden hastalara tedavi başlayabilmektedir.

Psoas absesi genellikle vertebral, intestinal veya genitoüriner enfeksiyonlara sekonder olarak gelişir ancak, primer enfeksiyona bağlı olarak da ortaya çıkabilir.² Psoas absesi, piyojenik veya tüberküloza bağlı gelişen vertebral osteomyelitin komplikasyonu da olabilir.¹⁸⁴ Psoas absesine neden olan başlıca mikroorganizma *Staphylococcus aureus*'tur. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Brucella* türlerinin de psoas absesine neden olabildiği bildirilmiştir.¹⁸⁵ Brusellozda psoas absesi

çok nadirdir ve sıklıkla spondilit sonrasında gelişir. Ülkemizden Turunç ve arkadaşlarının çalışmasında spondilodiskit gelişen olguların hemen tamamında enfeksiyonun torakal veya lomber bölgede yerleştiği, 11 hastada ise psoas absesi geliştiği bildirilmiştir.¹⁸⁴ Çalışmamızda ise hastaların % 3,5'unda psoas apsesi mevcuttur.

Epididimoorşit brusellozda en sık görülen genitoüriner komplikasyondur. Sistemik brusellozda epididimoorşit en sık tek taraflı olarak görülmektedir.^{1,186} Hastaların çoğunda ateşle birlikte testislerde giderek artan tek veya iki taraflı şişlik ile birlikte hassasiyet vardır. Özsoy ve ark.¹⁸⁷ beş erişkin brusella orşitli hastayı derledikleri çalışmalarında hastaların tümünde ateş gözlerken, dört hastada tek taraflı, bir hastada ise iki taraflı testis tutulumu saptadıklarını ve bu hastaların tümünün tıbbi tedaviye tam yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Yetkin ve ark. 17 hastanın yer aldığı brusella epididimoorşitli serilerinde medikal tedaviye tüm hastalarda tam yanıt bildirmişlerdir.¹⁸⁸ Medikal tedaviye yanıt alınmayan ve apse oluşumu izlenen hastalarda orşiektomi yapılması önerilmektedir.¹⁸⁶ Tedavi sonrası relaps görülebildiği için hastalar en az bir yıl süreyle izlenmelidir. Navvaro-Martinez ve arkadaşları 59 olguluk brusella epididimoorşitli serilerinde medikal tedaviye % 15 yanıtsızlık ve tedavi sonrasında % 25 oranında relaps bildirmişlerdir. Çalışmamızda sadece bir (% 1,2) hastada epididimoorşit mevcuttu.

Brusellozda deri bulguları nadir olup, hastaların yaklaşık % 5'inde bildirilmektedir.² Oniki yıl içinde 436 bruselloz olgusunun incelendiği bir çalışmada deri lezyonlarının 27 hastada (% 6) görüldüğü bildirilmiştir.¹⁸⁹ Türkiye'de yapılan sırası ile 283 ve 103 hastanın değerlendirildiği iki farklı çalışmada ise deri tutulumu sırası ile % 17 ve % 0,9 oranlarında bildirilmiştir.^{31,190} Yapılan bir çalışmada Ariza ve ark.¹⁸⁹ deri tutulumu olan 27 hastanın 20'sinde dissemine, mor renkli eritematöz papülonodüler erüpsiyon ve üçünde eritema nodosuma benzer deri bulguları bildirmiştir. Bazı olgularda eritema nodosum lezyonları gözlenmiştir.^{191,192} Özellikle subakut ve kronik brusellozlu olgularda tek bulgu olarak cilt tutulumu ile dermatoloji bölümüne başvurmaları durumunda, lezyonların nonspesifik olması nedeniyle yanlış tanı konma olasılığının yüksek olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda da 86 olgu içinde bir (% 1,2) cilt tutulumuna rastlanmış olup makülo-papüler döküntü şeklinde olduğu tespit edilmiştir.

Bruselloz olgularında nörolojik tutulum erişkinlerin enfeksiyonlarında % 7'nin üzerinde iken, pediatrik yaş grubunda % 0,8 olarak bildirilmiştir.¹⁹³ Lubani ve ark. altısı menenjit olan dokuz nörobrusellozlu çocuk hasta bildirmişlerdir.¹⁹⁴ Yüce ve ark.¹⁶³'nin yanı sıra Bodur ve ark.'nın 195'ini erişkinlerin oluşturduğu çalışmalarında nörobruselloz insidansı sırasıyla % 10,9 ve % 17,8 olarak bildirilmiştir. Araj ve ark.'nın bir çalışmasında, 1897-1983 yılları arasında, dünya literatüründe yayınlanmış 100 nörobruselloz olgusunun saptandığı bildirilmiştir.²³ Çalışmamızda % 5,8 oranında nörobruselloz saptanmıştır.

Endokardit, brusellozun nadir bir komplikasyonu olmasına rağmen brusellozla ilişkili mortalitenin en sık nedenidir. Literatürde yer alan farklı çalışmalarda *Brucella*'ya bağlı endokardit sıklığının % 2'nin altında olduğu bildirilmiştir.^{2,79} En sık aort kapak tutulumu olmakla birlikte, mitral kapağın ya da her ikisinin birlikte tutulduğu olgu bildirimleri de mevcuttur.^{196,197} Özellikle prostetik kapağı olan hastalarda, akut bruselloz tedavisi sonrasında tekrarlayan bakteriyemiler önemli rol oynamaktadır. *Brucella* endokarditinde seçkin tedavi yaklaşımı antibiyotikle birlikte cerrahi girişim uygulanmasıdır. Çalışmamızda bir (% 1,2) hasta aort kapak endokarditi tanısı almış olup, hastaya kapak replasmanı yapılmıştır.

İnsan brusellozu klinik belirtilerinin çeşitliliği ve çoğu kez asemptomatik seyretmesiyle klinik tanıda güçlüklerle neden olduğundan, kültürde etkenin kendisinin veya moleküler yöntemlerle nükleik asitlerinin gösterilmesi veya bakterinin antijenlerine karşı oluşan immün yanıtın saptanması gerekmektedir.⁹² Gotuzzo ve ark.¹⁹⁸ kemik iliği kültürlerinde % 92, kan kültürlerinde % 70 oranında üreme saptamışlardır. Türkiye'deki çalışmalarda kan kültür pozitifliği % 2,6-48,6 arasında değişmektedir.^{162,190} Çalışmamızda akut olguların % 36,1'inde, subakut olguların % 27,2'sinde kan kültüründe üreme saptandı (p=0,546). Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bakterinin kan kültürlerinden izolasyonunun düşük olmasının nedenleri arasında; hastanın önceden antibiyotik kullanması, bakteri sayısının düşük olması, ateşin yüksek olduğu dönemde kanın alınmaması, kültürlerin en az 3-4 hafta izlenmemesi sayılabilir.

Akut enfeksiyonlu hastalarda antikor titresinin 1/160 ve üzerinde olması sık karşılaşılan bir bulgu olsa da özellikle hastalığın erken döneminde % 1-22'sinde düşük titrelerde STAT pozitifliği ile karşılaşılabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda 2-3

hafta sonra tekrarlanan STAT titresinin dört kat ve üzerine çıktığı bildirilmektedir.⁵³ Olgularımızın ikisinde STAT titresinin başlangıçta 1/40, birinde 1/20 olduğu saptanmıştı. Kan kültüründe üreme olan ve şiddetle klinik bulgu veren hastalarımızın iki hafta sonra tekrarlanan STAT'de titre 1/160'a yükselmişti.

Brusellozda STAT negatifliği ender bir durumdur.⁵³ Wright testi negatif bulunan olgularda klinik tablo brusellozu kuvvetle düşündürüyorsa bu durumda 3 olasılıktan söz edilebilir; hastalığın erken dönemi, tam olmayan antikorların oluşması, *B. canis* enfeksiyonu. Çalışmamızda bir seronegatif bruselloz olgusuna kan kültür pozitifliği ve klinik bulguları ile tanı konmuştur.

Benzer özelliklere sahip hastalara aynı tedavi protokolleri verilmesine rağmen hastaların büyük bir kısmı iyileşirken, daha az bir kısmı kronikleşmekte, nadiren de relapslar gözlenmektedir.

Brusellozda pek çok tedavi protokolü vardır. DSÖ en son doksisisiklin (200 mg/gün) ve rifampisin (600-900 mg/gün) kombinasyonunu oral kullanma avantajı nedeniyle önermektedir.¹⁹⁹ Çalışmamızda % 58,1 doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyondur.

Tedavilerden amaç hastalığı kontrol altına almanın yanı sıra komplikasyonları ve relapsları önlemektir.^{199,200} Tek antibiyotik kullanımı relaps oranını arttıran bir uygulamadır. Çalışmamızda değişik tedavi kombinasyonları uygulanmıştır ve relaps oranı % 1,2 olarak saptanmıştır. Relaps oranının düşüklüğü hastalarımızın hiçbirinde tek antibiyotik kullanımının olmaması ve komplikasyonların önceden belirlenip tedavi sürelerinin arttırılması ile açıklanabilir.

Vitamin D reseptörlerinin birçok dokuda keşfi ile, vitamin D'nin, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünmodülasyonu içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. İmmün sistem üzerindeki etkileri en çok araştırılan konulardan birisidir. Vitamin D immün sistemin özellikle doğal bağışıklıktan kazanılmış bağışıklığa geçiş aşamasında rol oynar.¹⁴⁴ D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂D₃'ün çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli VDR varlığını gerektirir.

Çoğu viral olmak üzere değişik etyolojik ajanların neden olabildiği üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı korunmada, HIV enfeksiyonunun kontrolünde vitamin D'nin rolünü araştıran birçok çalışma yapılmıştır.^{156,201,202} Şiddetli vitamin D

eksikliği görülen bireylerde tüberküloz gibi enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı bildirilmiştir.

Philip T. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insan makrofajlarında TLR aktivasyonunun, vitamin D reseptörlerinde ve vitamin D1 hidroksilaz enzim geninde ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁴ Bu olay, bir antimikrobiyal peptid olan katelisidin üretiminde artışa yol açarak *M. tuberculosis*'in ölümüne sebep olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Gujarati kökenli Asya'lılarda, 91 tüberküloz hastası ve 116 enfekte olmuş birey üzerinde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliğinin tüberküloz gelişim sıklığını arttırdığı ($p=0,008$) ve VDR değişimlerinin tüberküloza duyarlılığı etkilediği gösterilmiştir.²⁰³ Alataş ve ark. aktif akciğer tüberkülozlu hastaların serum 25(OH)D düzeylerini iyileşmiş, tüberküloz sekelli ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulmuşlardır.²⁰⁴ Davies ve ark.²⁰⁵'nin yaptığı bir başka çalışmada da tedavi başlanmamış tüberküloz olgularında serum 25(OH)D düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Yapılan *in vitro* çalışmalar, vitamin D ve metabolitlerinin granümatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveolar makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığını göstermiştir.^{10,145,206,207} Brusellozda da aktive makrofajlar ile persistan mikroorganizmalar arasında devam eden savaşta, karakteristik doku yanıtı olarak granülatöz reaksiyonlar ortaya çıkar; doku ve organlarda granülomlar oluşur. Brusellozun granülatöz enfeksiyon yapmasından dolayı vitamin D'nin tüberkülozda olduğu gibi brusellozda da aynı etkiyi göstermesi beklenebilir. Bu görüşten yola çıkarak yaptığımız çalışmamızda brusellozlu hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 25(OH)D düzeyleri sırasıyla $23,28 \pm 13,21$ ng/ml ve $30,21 \pm 16,14$ ng/ml saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Bu bulgular düşüncemizi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda solubl vitamin D reseptör kiti kullanılmıştır. Bu kit henüz tanı amacıyla değil, araştırma amacıyla üretici firma tarafından üretilmiştir. Test serumda reseptörün ölçümüne izin vermektedir. Vitamin D reseptörü daha önce bahsedildiği gibi barsak, kemik, böbrek dışında, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır.¹³⁰ VDR içeren bu dokular aynı zamanda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

üreten yerlerdir.²¹¹ VDR sisteminin büyüyen önemine rağmen, hücre büyümesi ve diferansiyasyon düzenleyicisi olarak VDR'nün kantitatif ölçümleri için uygun test henüz mevcut değildir. Yapılan klinik çalışmalarda doku örneklerindeki ölçümü yer almaktadır. VDR ELISA testi, kolay uygulanabilir ve daha hızlı bir testtir. Küçük örnek büyüklüğünü kullanır, az protein gerektirir ve radyoaktif olmayan saptama metodlarından yararlanır. Test brusellozlu hasta grubumuzda vitamin D düzeyleri ile uyumlu saptanmış olup teorimizi desteklemiştir. Bu test ile insan çalışmalarına ve aynı zamanda doku reseptör düzeyi ile karşılaştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi uygulamaları sırasında da vitamin D düzeyinde değişimler olduğu bilinmektedir. Davies ve ark.²⁰⁸ tedavi öncesi düşük saptadıkları vitamin D düzeylerinin tedavi sırasında normal değerlerin % 35-66'sı arasında seyrettiğini ve tedavi tamamlandıktan sonra vitamin D düzeylerinin normal düzeylere eriştiğini saptamışlardır. Çalışmamızın planlanmasında takip ve tedavi sonu değerlerin ölçümü yer almadığından bu değişiklikler belirlenememiştir.

Dam ve ark.'nın yaş ortalamaları 74,6 olan bir toplumda yaşayan 1065 kadın ve erkekte yaptıkları çalışmada, kadınların % 28,6'sının, erkeklerin % 9,3'ünün vitamin D desteği almasına rağmen erkeklerdeki ortalama serum 25(OH)D konsantrasyonlarını kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır (107,6±29,2 nmol/L'ye karşı 100,8±33,1).²⁰⁹ Çalışmamızda brusellozlu kadın hastalarda 25(OH)D ve VDR düzeyi erkeklere göre daha düşük bulunmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise 25(OH)D ve VDR düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırası ile p=0,0001, p=0,001). Kadın ve erkek hastalarda vitamin D düzeyleri arasında normal popülasyonda gözlenen farkın ortadan kalkması, vitamin D ve hastalık arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Brusellozlu tüm hastalarda vitamin D düzeyi düşük gözlenmiştir.

Brusellozun asemptomatik olabilen bir hastalık olmasından dolayı olguları akut, subakut, kronik olarak sınıflandırmak aslında çok da doğru bir yaklaşım olmamakla beraber, halen birçok çalışmada yaklaşım kolaylığı açısından kullanılmaktadır. Tohme ve ark.²¹⁰ 63 hastada yaptıkları bir çalışmada, vakaların % 65'ini akut, % 33'ünü subakut ve % 2'sini kronik bruselloz ile uyumlu bulmuşlardır. Özer ve ark.¹⁶⁸ da vakaların % 63,6'sını akut, % 21,2'sini subakut, % 15,2'sini kronik bruselloz ile uyumlu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların 72 (% 83,7)'si akut, 11

(% 12,8)'i subakut ve üçü (% 3,5) kronik bruselloz ile uyumlu bulundu. Zamanla vitamin D ve VDR düzeylerinin değişebileceği ya da vitamin D düzeyi ile klinik tablonun etkilenebileceği düşüncesiyle hastalığın klinik formları ile 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisine bakılmıştır. Hastalığın grupları arasında hem 25(OH)D hem de VDR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak subakut ve kronik olgu sayısındaki azlığın istatistiksel farkı ortaya çıkaramayabileceği de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda hastalarda komplikasyon varlığı ile 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisi değerlendirilmiştir. Komplike grupta en sık spondilit olguları mevcuttu. Her iki grupta da hem 25(OH)D, hem de VDR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç en azından kemik eklem tutulumunun vitamin D ve VDR düzeyi ile ilgisi olmadığını desteklemektedir.

Serum kalsiyum ve fosfat seviyelerindeki değişiklikler hedef dokudaki VDR ekspresyonunda farklılıklara neden olur.^{212,213} Bunun yanında, PTH VDR ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alır. Hipokalsemi ve hücre içi kalsiyum miktarının azalması PTH salgılanmasını güçlü şekilde uyaran bir faktördür. PTH salgılanması, 1,25(OH)₂D₃ ve hipomagnezemi tarafından ise inhibe edilir. PTH'nın en önemli etkisi, kalsiyum ve fosforun serbest kalmasını sağlayan kemik rezorpsiyonudur. PTH'nın bu etkisi, vitamin D ve magnezyum düzeylerinin normal olmasını gerektirir. PTH aynı zamanda böbrekten Ca⁺² atılımını azaltır ve 1,25(OH)₂D₃ yapımını uyarır. 1,25(OH)₂D₃ ise PTH salınımını azaltır. Kesin olmamakla birlikte böbrekten Ca⁺² emilimini de artırır. Çalışmamızda vitamin D ve VDR düzeylerinin düşüklüğü ile birlikte Ca, PTH seviyeleri de düşük bulunmuştur. Vitamin D'nin düşüklüğü ile hipokalsemi ilişkisi hasta grubunda ortaya konuluyor olsa da, tabloya PTH yüksekliğinin eşlik etmemesi ilginçtir. Ancak döngüyü enfeksiyonun oluşturduğu farklı immün basamaklar veya inhibitör inflamatuvar durumların (sitokin, kemokin vs) baskısı olmaksızın açıklamak mümkün gibi görünmemektedir. İnflamasyon normal fizyolojik fonksiyonları etkiliyor olabilir. Sonuç olarak bu çalışmada brusellozlu hastalarda, kontrol grubuna göre 25(OH)D ve VDR düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Ca ve PTH metabolizmasında da değişiklikler hastalığın seyri sırasında gözlenmektedir. Tüm bunlar hastalığın patogenezinde 25(OH)D'nin yeri olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamız kaynaklara bakıldığında literatürde 25(OH)D ve VDR düzeyi ile bruselloz arasındaki ilişkiyi inceleme amacıyla yapılan ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızın bruselloz ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi daha kapsamlı araştırarak çalışmalar için bir öncü olması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma, enfeksiyonlar ile daha da doğrusu inflamasyon ile vitamin D, PTH ve Ca döngüsü arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak detaylı çalışmaların yapılması fikrini de doğurmuştur.

Sonuç olarak brusellozlu hastalarda vitamin D düzeyi düşüklüğünün olabileceği düşünülüp vitamin D düzeyi de araştırılmalıdır. Vitamin D eksikliğinin tespit edildiği durumlarda tedaviye eklenmesinin faydalı olabileceği sonucuna varmak için ise bu konunun tasarlandığı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Hastalığın klinik formları değerlendirildiğinde 72 (% 83,7) hastada akut, 11 (% 12,8) hastada subakut, 3 (% 3,5) hastada kronik brucelloz saptanmıştır.
2. Komplikasyon gelişme oranı % 29,1 (n=25) olarak saptanmıştır. En sık spondilit olmak üzere osteoartiküler komplikasyonlar (% 22,1) (n=19) ilk sırada bulunmuştur.
3. Spondilit ve psoas apsesi olan hastalarda CRP düzeyi ortalaması yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0,001$ ve $p=0,015$).
4. Sakroileiti ve spondiliti olan hastalarda ESR düzeyi ortalaması yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p=0,032$ ve $p=0,022$).
5. Hastalarda 25(OH)D düzeyi kontrol grubuna göre düşük olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).
6. Hastalarda VDR düzeyi kontrol grubuna göre düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,0001$).
7. Kadın hastalarda 25(OH)D ve VDR düzeyi daha düşük olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırası ile $p=0,262$, $p=0,878$).
8. Sağlıklı kadınlarda 25(OH)D ve VDR düzeyi erkeklere göre daha düşük saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$).
9. Hastalığın klinik formları ile 25(OH)D ve VDR düzeyi ilişkisine bakıldığında, gruplar arasında hem 25(OH)D hem de VDR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0,152$, $p=0,285$).
10. Hastalarda komplikasyon varlığı ile 25(OH)D ve VDR düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grupta da hem 25(OH)D, hem de VDR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0,783$, $p=0,660$).
11. Çalışmamızda brucellozlu hastalarda, kontrol grubuna göre 25(OH)D ve VDR düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Brucellozlu hastalarda vitamin D düzeyi düşüklüğünün olabileceği düşünülüp vitamin D düzeyi de araştırılmalıdır. Vitamin D eksikliğinin tespit edildiği durumlarda tedaviye eklenmesinin faydalı olabileceği sonucuna varmak için daha geniş çaplı ve tedaviye yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sözen TH. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:636-42.
2. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2053-60
3. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80(8):841-6.
4. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4):1080-6.
5. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-71.
6. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1678-88.
7. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4:1-7.
8. Cantorna, MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *PSEBM*, 2000; 223:230-3.
9. Van Etten E. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 97:93-101.
10. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 768 70.
11. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 476-8.
12. Onul B. Brusellozis. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara; 1983: 715
13. Fuing RD, Groshek MA. Brucellosis. In:Bhrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. (16th edition), Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 867-9.
14. Shamo'n H, Izzat M. Congenital Brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1110.

15. **Öztürk R, Soysal F, Atlas K.** Sperm kültüründe *Brucella melitensis* Üretilen Bir Epididimo-Orşit Bruselloz Olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1993**; 23: 148-50.
16. **Palanduz A, Palanduz S, Guler N.** Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* **2000**; 4:55-6.
17. **Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E.** Çocuklarda nörobruselloz: üç vaka takdimi. *Çocuk Sağ Hast Derg* **2004**; 47 (1): 46-9.
18. **Young EJ.** Human brucellosis. *Rev Infect Dis* **1983**; 5: 321-42
19. **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.
20. **Ergönül Ö, Çelikbaş A, Tezeren D, Güvener E, Dokuzoğuz B.** Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. *J Hosp Infect*. **2004**; 56:223-7.
21. **Kochar DK, Agarwal N, Jain N, Sharma BV, Rastogi A, Meena CB.** Clinical profile of neurobrucellosis- a report on 12 cases from Bikaner (North-West India). *J Assoc Phycians India* **2000**; 48 (4): 376- 80.
22. **Solera J, Elisa MA, Espinosa A.** Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* **1997**; 53 (2): 245- 56.
23. **Araj GF, Lulu AR, Saadah MA.** Rapid diagnosis of CNS Brucellosis by ELISA. *J Neuroimmun* **1986**; 12:173-82.
24. **Black TF, Cohen J, PowderlyWG.** Infectious Diseases, 2nd ed. Mosby Elsevier, Philadelphia **2004**; 1665-7.
25. **Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP.** Central nervous system brucellosis: Presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* **1998**; 36: 297- 301.
26. **Cengiz AT.** Brusellozda korunma ve tedavi. In: Bruselloz Simpozyumu: Prof. Dr. A. Kemal Özsan Tıp Günleri-1. Ankara: Çağ Laboratuvarlar Grubu, **2000**: 57-67
27. **Lopez Merino A.** Brucellosis in Latin America. In: Young EJ, Corbel MH, eds. Brucellosis. Clinical and Laboratory Aspects. Boca Raton: CRC Press Inc, **1989**: 151-61
28. Sağlık Bakanlığı verileri, www.saglik.gov.tr İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yılı 2005.
29. **Saltoğlu N, Tasova Y, Inal AS, Seki T, Aksu HSZ.** Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. *Saudi Med J*, **2002**; 23:922- 25.

30. Kızılkılıç O, Turunc T, Yıldırım T, Demiroğlu YZ, Hurcan C, Uncu H. Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. *J Infection* **2005**; 51: 77- 80.
31. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Medical Journal* **2003**; 44(1): 33-44.
32. Göktaş P. Erzincan bölgesinde bruselloz olgularında artış. *İnfeksiyon Dergisi* **1990**; 4: 475-81.
33. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S, Aksu HSZ. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* **1998**; 12(3): 307-12.
34. Bilgehan H. Çeşitli Patojen Bakteriler. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Barış Yayınları, **2002**; 475-8.
35. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara **1999**; 571-7.
36. Koneman EN, Allen SD, Janda WM. Other miscellaneous fastidious gram-negative bacteria. In: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, **1997**; 431.
37. Eduardo G, Carlos C. *Brucella*. In: Sherwood L, Gorbach MD, John G. Barlett MD, Neil R. Blackow MD. *Infectious Diseases* Second Edition, Philadelphia: Wb Saunders Company, **1998**: 1837-45.
38. Aydın N. *Brusella* Enfeksiyonları, Özel Mikrobiyoloji, Bakteriyel enfeksiyöz Hastalıklar, A.Ü. Vet. Fak. Yayınları No.386, Ankara: A.Ü. Basımevi, **1982**: 225-54.
39. Verger JM, Grimont F, Grimont PAD, Grayon M. *Brucella*: A monospecific genus shown by DNA hybridization. *Int J Syst Bacteriol* **1985**; 35:292.
40. Cieslak TJ, Robb ML, Drabick CJ, Fisher GW. Catheter associated sepsis caused by *Ochrobactrum anthropi*: Report of a cause and review of related non-fermentative bacteria. *Clin Infect Dis* **1992**; 14: 902.
41. Da Costa M, Guillou J-P, Garin-Bastuji B. Specificity of six gene sequences for the detection of the genus *Brucella* by DNA amplification. *J Appl Bacteriol* **1996**; 81:277.
42. Fox KF, Fox A, Nagpal M. Identification of *Brucella* by ribosomal-spacer- region PCR and differentiation of *B. canis* from other *Brucella* spp. pathogenic for humans by carbohydrate profiles. *J Clin Microbiol* **1998**; 36:3217.
43. Smith LD, Ficht TA. Pathogenesis of *Brucella*. *Crit. Rev. Microbiol* **1990**; 17:209-30.

44. **Perry MB, Bundle DR.** Lipopolysaccharide antigens and carbohydrates of *Brucella*. In: *Advances in Brucellosis Research*, Adams LG (Ed), Texas A& M University, Austin **1990**.
45. **Martin NL, Hancock REW.** Function and structure of the major components of the outer membrane of gram negative bacteria *Brucella*. In: Adams LG, ed. *Advances in Brucellosis Research* 1st Edition, Texas USA: A&M University Press College Station, **1990**: 55-75.
46. **Winter AJ.** Mechanisms of protective immunity against *Brucella abortus* in the Mouse model system of infection. *Advances in Brucellosis Research* 1st Edition, Texas USA: A&M University Press College Station **1990**: 137-43
47. **Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP.** The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet Microbiol* **2002**; 90:383.
48. **Ulrich CH, Fader R, Fahner JB, Barbour SD:** Brucellosis presenting as prolonged fever and hemophycytosis. *AJDC* **1993**; 147:1037.
49. **Berger TG, Guill MA, Goetle DK.** Cutaneous Lesions in Brucellosis. *Arch Dermatol.* **1981**; 117: 40.
50. **Jiang X, Baldwin CL.** Iron Augments Macrophage-Mediated Killing of *Brucella abortus* Alone and in Conjunction with Interferon Gamma. *Cell. Immunol.* **1993**; 147: 397-407.
51. **Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS.** A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11 th ECCMID 1-4 April Congress Book, İstanbul, Turkey. **2001**; 601.
52. **Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F.** Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* **1992**; 14: 131.
53. **Young EJ.** Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* **1991**; 13: 359.
54. **Hahn H, Kaufmann SHE.** Cell-mediated immunity in bacterial infections. *Rev Infect Dis*, 3, **1981**; 1221-50.
55. **Suraud V, Jacques I, Olivier M, Guilloteau LA.** Acute infection by conjunctival route with *Brucella melitensis* induces IgG + cells and IFN-gamma producing cells in peripheral and mucosal lymph nodes in sheep. *Microbes Infect*, 10, **2008**; 1370-8.
56. **Corbel MJ.** *Brucella*. "Collier L, Balows A, and Sussman M(eds.) : Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infection.", Georgina Bentliff, U.K., **1998**; 829.
57. **Ko J, Splitter GA.** Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clin Microbiol Rev* **2003**; 16:65.

58. **Ko J, Gendron-Fitzpatrick A, Splitter GA.** Susceptibility of IFN regulatory factor-1 and IFN consensus sequence binding protein-deficient mice to brucellosis. *J Immunol* **2002**; 168:2433.
59. **Yingst S, Hoover DL.** T cell immunity to brucellosis. *Crit Rev Microbiol* **2003**; 29:313.
60. **Young EJ.** An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* **1995**; 21:283-290.
61. **Alp E, Koc RK, Durak AC, Yildiz O, Aygen B, Sumerkan B.** Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampisin in spinal brucellosis. *BMJ* **2006**; 6:72.
62. **Gotuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS.** Articular involvement in human brucellosis: a retrospective analysis of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum* **1982**; 12: 245-55.
63. **Geyik MF, Gür A, Nas K.** Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly* **2002**; 132: 98-105.
64. **Gotuzzo E, Seas C, Guerra JG.** Brucellar arthritis: a study of 39 Peruvian families. *Ann Rheum Dis* **1987**; 46: 506-9.
65. **Yorulmaz T, Sözen TH, Sepici V, Ergin M, Müftüoğlu O.** Bruselloziste hareket sistemi bulguları. *Lepra Mecmuası* **1982**; 13:4.
66. **Colmenero JD, Cisneros JM, Orjuela DL, Pachon J, Garcia-Portales R, Rodriguez-Sampedro F.** Clinical course and prognosis of *Brucella* spondylitis. *Infection* **1992**; 20:38-42.
67. **Colmenero JD, Reguera JM, Fernández-Nebro A, Cabrera-Franquelo F.** Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* **1991**; 50:23-6.
68. **Kurtaran B, Tunay S, Tasova Y, Candevir A, Saltoglu N, İnal AS, Aksu HSZ.** Brucellar and tuberculous spondylitis in 87 adult patients: a descriptive and comparative case series. *Infect Dis Clin Practice* **2008**;16 (3): 166-73.
69. **Maturanza M, Costa G, Gandolfo F, Zamparelli F, Sommariva S, Maritato F.** Brucellosis with osteo-muscular localization: A case report of a not rare pathological condition. *Minerva Chir* **1997**; 52:307-8.
70. **Capar Y, Cesur S, Yüksel O, Kurt H, Sözen TH.** Brusellozise bağlı psoas absesi. *Mikrobiyol Bult* **2002**; 36:219-21.
71. **Uluğ M, Çelen MK, Ayaz C.** *Brucella* hepatiti: bir olgu sunumu, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı **2004**; 348:272.
72. **Kılıçturgay K.** Brusellozisin kliniği 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kayseri, 26-28 Haziran, **1990**.

73. Akıncı E, Bodur H, Çevik MA, Erbay A, Eren SS, Zıraman I. A complication of brucellosis: epididymo-orchitis. *Int. J Infect Dis* **2006**; 10: 171-7.
74. Sözen EE, Aksoy F, Aydın K, Köksal I, Yılmaz G, Aksoy HZ. Isolation of *Brucella melitensis* from ejaculate culture of a brucellosis patient with epididymo-orchitis. *Mikrobiyol Bul* **2007**; 41: 465-8.
75. Meyorach RA, Lemer RM, Dvoretzky PM. Testicular abscess: Diagnosis by ultrasonography. *J Urol* **1986**; 136: 1213-6.
76. Vordermark JSII, Favilla MA. Testicular necrosis: a preventable complication of epididymitis. *J Urol* **1982**; 128: 1322-4.
77. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* **1991**; 19: 204-8.
78. Ibrahim AI, Awad R, Shetty SD, Saad M, Bilal NE. Genito-urinary complications of brucellosis, *Br J Urol* **1988**; 61(4):294-8.
79. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Medecine et maladies infectieuses*. **2002**; 32: 485-93
80. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, Pachon J, Juarez C, Colmenero JD. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**; 22:647-50.
81. Kula S, Erer D, Büyükkateş M. *Brucella* Endocarditis: Case report and review of the Literature. *J Heart Valve Dis* **2001**; 10: 486-8.
82. Abramsky O. Neurological features as presenting manifestations of Brucellosis. *Eur Neurol* **1977**; 15:281-4.
83. Bellissima P, Turturici MA. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features, *Infez Med* **1998**; 6(1):25-30.
84. Kerem E, Diav O, Navon P, Branski D. Pleural fluid characteristics in pulmonary brucellosis. *Thorax* **1994**; 49:89-90.
85. Sanford JP. *Brucella* pneumonia. *Semin Respir Infect* **1997**; 12:24-7.
86. Hatipoglu CA, Bilgin G, Tulek N, Kosar U. Pulmonary involvement in brucellosis. *J Infect* **2005**; 51:116-9.

87. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and the Respiratory System. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:95-9.
88. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobaireek KF: Pancytopenia in children with brucellosis: Clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol* **1993**; 89:132.
89. Tabbara KF. Brucellosis and nonsyphilitic treponemal uveitis. *Inter Ophthalmol Clin* **1990**; 30: 294-6.
90. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Uveitis. 2nd ed, St. Louis, Missouri, **1996**: 178.
91. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. *Klimik Dergisi* **2005**; 18(1):102-5.
92. Moyer NP, Holcomb LA, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MC, Tenover FC, Tenover RH. *Manuel of Clinical Microbiology* 6 th ed. ASM Press Washington **1995**; 549- 55(2).
93. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human Brucellosis. *Indian Journal of Medical Microbiology* **2007**; 25:188-202.
94. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. *ANKEM Derg* **2003**; 17: 336-9.
95. Gedikoğlu S, Helvacı S, Özakin C, Gökırmak F, Kılıçturgay K. Detection of *Brucella melitensis* by Bactec NR 730 and Bactec 9120 system. *Eur J Epidemiol* **1996**; 12: 649-50.
96. Roiz MP, Peralla FG, Valle R, Arjona R. Microbiological Diagnosis of Brucellosis. *J Clin Microbiol* **1998**; 1819.
97. Cloeckaert A, Jacques I, Limet JN, Dubray G. Immunogenic properties of *Brucella melitensis* cell-wall fractions in BALB/c mice, *J Med Microbiol* **1995**; 42:200.
98. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part I:Techniques for direct detection and identification of *Brucella* spp. *Clin Lab* **2003**; 49: 487-505.
99. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H. The detection of *Brucella* spp. using PZR-ELISA and Real-Time PZR assays. *Clin Lab* **2004**; 50: 387-94.
100. Redkar R, Rose S, Bricker B, Del Vecchio V. Real-time detection of *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* and *Brucella suis*. *Molecular Cellular Probes* **2001**; 15: 43-52.
101. Araj GF, Brown GM, Haj MM, Madhvan NV. Assessment of brucellosis card test in screening patients for brucellosis. *Epidemiol Infect* **1988**; 100: 389.

102. **Kutlu SS, Celikbaş A, Ergönül O, Aksaray S, Güvener E, Dokuzoguz B.** The value of the immunoglobulin G avidity test for the serological diagnosis of brucellosis. *Mikrobiyol Bul* **2003**; 37: 261-7.
103. **Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassen LA, Osabo AO.** Comparison of the Brucella standard agglutination test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2002**; 44: 129-32.
104. Report of A WHO/MZCP Workshop. Human and Animal Brucellosis Epidemiological Surveillance in the MZCP countries. Damascus Syrian Arab Republic 1998, Atina **1999**.
105. **Altuğlu I, Zeytinoğlu A, Bilgiç A, Kancıoğlu S, Karakartal G, Smiths H.** Evaluation of Brucella dipstick assay for the diagnosis of acute brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2002**; 44: 241-3.
106. **Hoşoğlu S, Kaya H, Çobaner A, Ayaz C, Yılmaz S, Özbek N.** Brusellozda kemik sintigrafisinin önemi. *Klinik Dergisi* **1998**; 3: 92-4.
107. **Hall HW.** Modern Chemotherapy for Brucellosis in Humans. *Rev. Infect. Dis.* **1990**; 12: 1060.
108. **Özsüt H.** Bruselloz tedavisi. *Klinik Derg.* **1990**; 3(1): 26-9.
109. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis (Sixth Report). Geneva: World Health Organization, **1986**; 740: 56-7.
110. **Taşyaran MA, Kaya A, Aktaş O, Yılmaz Ş.** Ceftriaxone in the treatment of acute brucella meningitis. *The New Journal of Medicine* **1995**; 12: 120-1.
111. **Ural O.** Bruselloz tedavisinde rastlanan sorunlar. *Flora* **2001**; 6 (1) :5-11.
112. **Bodur H, Erbay A, Çolpan A, Akıncı E.** Brucella spondylitis. *Rheumatol Int* **2004**; 24:221-6.
113. **Alp E, Doğanay M.** Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. *Int J Infect Dis* **2008**.
114. **Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD.** Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji*. Çeviri editörü: Arslan M. 8. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, **2009**:281-345.
115. **DeLuca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1689-96.
116. **Pérez-López FR.** Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas* **2007**; 58(2):117-37.

- 117. Holick MF, Krane SM.** Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Çeviri editörü: Sağlık Y. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**:2192-205.
- 118. Jones G.** Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):582-6.
- 119. W Norman A.** From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):491-9.
- 120. Smith C, Marks AD, Lieberman M.** *Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım*. Çeviri editörleri: Erden İnal M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, **2007**:648-9.
- 121. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF.** Overview of the conference “Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update”. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):483-90.
- 122. Rucker RB.** Handbook of vitamins. 3rd ed.616p. Marcel Dekker, Inc. New York **2001**.
- 123. Holick MF.** MrOs is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94(4):1092-3
- 124. Mosekilde L.** Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2005**; 62(3):265-81.
- 125. Pearce SH, Cheetham TD.** Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* **2010**; 340:142-7.
- 126. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S.** Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med* **2009**; 22(6):698-706.
- 127. Dawson-Hughes B.** Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):537-40.
- 128.** The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, **2007**. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
- 129. Whiting SJ.** Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, **2005**; 97: 7-12.
- 130. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T.** Variations in the NRAMP-1 gene and susceptibility to Tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* **1998**; 338: 640-4.
- 131. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O’Garra A.** 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* **2001**; 167:4974-80.

132. **Bellamy R, Hill AVS.** Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol* **1998**; 10: 483-7.
133. **Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R.** Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2004**; 89- 90: 449-52.
134. **Ardeniz, Ö.** Vitamin D ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, **2008**; 28:198-205.
135. **Cantorna MT.** Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* **2006**; 92: 60-4.
136. **Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG.** Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* **2004**; 50: 72-7.
137. **Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL.** Specific high-affinity receptors for 1,25- dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* **1983**; 57:1308-10.
138. **Manolagas SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* **1986**; 108: 595-600.
139. **Manolagas SC, Hustmyer FG, Yu XP.** *Immunomodulating properties of 1,25-dihydroxyvitamin D3.* *Kidney Int Suppl. Sep* **1990**; 29:9-16.
140. **Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**; 289:F8-28.
141. **Ji Y, Studzinski GP.** Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* **2004**; 64:370-7.
142. **Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V.** Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India* **2002**; 50:554-8.
143. **Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP.** Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* **1990**; 322:422-7.
144. **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* **2006**; 311:1770-3.
145. **Cadranel JL, Garabedian M, Milleron B.** Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. *Eur Respir J* **1994**; 7: 1103-10.

146. **Davies PDO, Grange JM.** Factor affecting susceptibility and resistance to tuberculosis. *Thorax* **2001**; 56 (Suppl II): ii23-ii29.
147. **Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM.** Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients and resistance in female contacts. *Indian J Med Res* **2000**; 111: 172-9.
148. **Uitterlinden AG, Fang Y, vanMeurs JB.** Vitamin D receptor gene polymorphism in relation to vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2004**; 89-90: 187-93.
149. **Abbas AK, Lichtman AH.** Innate immunity. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Pennsylvavinia; **2005**: 283.
150. **Mansson A, Adner M, Cardell LO.** *Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells: altered expression during recurrent tonsillitis.* *Respir Res* Feb, **2006**; 27;7:36.
151. **Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J.** Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* **2004**; 173:2909-12.
152. **Saiman L, Tabibi S, Starner TD, San Gabriel P, Winokur PL, Jia HP.** Cathelicidin peptides inhibit multiply antibiotic-resistant pathogens from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:2838- 44.
153. **Norval M.** The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* **2006**; 82: 1495- 504.
154. **Najada AS, Habashneh MS, Khader M.** The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* **2004**; 50: 364- 8.
155. **Muhe L, Lulseged S, Mason KE & Simoes EAF.** Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* **1997**; 349: 1801- 4.
156. **Wolf J, Daley AJ.** Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: atypical pathogens. *Paediatr. Respir. Rev.* **2007**; 8:212-20.
157. **Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S.** Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2004**; 58:563-7.
158. **Laaksi IJ, Ruohola P, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajama H, Ylikomi T.** An association of serum vitamin D concentrations ≥ 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**; 86:714-7.
159. **Villamor, E.** A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr. Rev.* **2006**; 64:226-33.

160. Yüce A, Çavuş SA. Türkiye'de bruselloz: genel bakış. *Klimik Derg* **2006**; 19(3): 87-97
161. Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S, Tülek N. Bir eğitim hastanesinin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Derg* **2005**; 18(3): 94-8
162. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* **1995**; 8(1): 13-6.
163. Yüce A, Çavuş SA, Yapar N, Çakır N. Bruselloz: 55 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* **2006**; 19(1): 13-7.
164. Kozukeev TB, Ajeilat S, Maes E, Favorov M. Risk Factors for Brucellosis-Leylek and Kadamjay Districts, Batken Oblast, Kyrgystan, January-November, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2006**; 55(Suppl 1): 31-4.
165. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesine Başvuran 40 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, **2003**; 17(1):1-4.
166. Gül HC, Coşkun Ö, Turhan V, Beşirbellioğlu BA, Bilgetürk A, Erdem H, Avcı İY, Görenek L, Eyigün CP. Bruselloz: 140 Olgunun Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* **2007**; 6(4): 249-52.
167. Saçar S, Cenger HD, Toprak S, Demir M, Turgut H. Otuz Bruselloz Olgusunun Klinik Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Infection* **2008**; 22 (1): 11-4.
168. Özer S, Oltan N, Gencer S. Bruselloz: 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* **1998**; 11(3): 82-4.
169. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Tunç R, Hondur N, Aktuğlu Y. Bruselloz: 38 olgunun değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* **1996**; 27(4):204-11.
170. Kaya S. 44 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. *Klimik Derg*, **2007**; 20(1): 17-9.
171. Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik İ, Kılıç SS. Bruselloz: 146 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Flora*, **2002**; 7(2): 120-5.
172. Colmenero JD, Reguera JM, Cabrera FP, Cisneros JM, Orjuela DL, Fernandez-Crehuet J. Serology, clinical manifestations and treatment of brucellosis in different age groups. *Infection* **1990**; 18:152.
173. Gilgil E, Bütün B. Brusellozun osteoartiküler komplikasyonları. *Romatizma* **2002**; 17:77-82.
174. Alkan BM, Çalap B. Brusellada kas iskelet sistemi bulguları. *Fiziksel Tıp* **2004**; 7:99-104.

175. Ertem GT, Tanyel E, Tülek N, Koşar U. Osteoartiküler Brusellozlu Hastaların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının İrdelenmesi. *Klimik Dergisi* **2004**; 17(1): 28-33.
176. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HS. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* **1999**; 18: 214-9.
177. Özel S, Ünal B, Saraçoğlu M, Kesim G. Brusella'da Kas-iskelet Sistemi Bulguları. *Romatizma* **1996**; Cilt: 11 Sayı: 3.
178. Papas G, Akriditis N, Bosilkovski M, Tsianos E. *Brucellosis*. *N Eng J Med* **2005**; 352:2325-36.
179. Bayram A, Uğurlu H, Erdoğan H. Brusellaya bağlı servikal spondilodiskitis. *Genel Tıp Derg* **1998**; (2): 81-3.
180. Geyik MF, Mendes H, Kökoğlu ÖF, Ayaz C, Hoşoğlu S. Brusellozlu 154 hastanın değerlendirilmesi, **2001**: 356.
181. Buzğan T, Irmak H, Karahocagil MK. 534 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi, **2001**: 356.
182. Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Juyol MC, Capablo JL. Brucellar spinal epidural abscess. *Eur J Neurol*, **1999**; 6:87-9.
183. Nas K, Gur A, Kemaloğlu MS, Geyik MF, Cevik R, Buke Y. Management of spinal brucellosis and outcome of rehabilitation. *Spinal Cord* **2001**; 39 (4): 223-7.
184. Turunç T, Demiroğlu YZ, Uncu H, Çolakoğlu Ş. A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. *J Infect* **2007**; 55:158-63.
185. Dudler J, Balague F, Waldenburger M. Bilateral primary brucellar psoas abscess. *Br J Rheumatol* **1994**;33:988-90.
186. Canda AE, Akay O, Gürkan L, Salyam B, Zeren İ, Küçükodacı Z. Brucella Epididimoorşiti: Ağrı bölgesinde saptanan 4 olgunun sunumu. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* **2006**; 12: 17-21.
187. Özsoy MF, Koçak N, Çavuşlu Ş. Brucella orşiti: beş vaka sunumu. *Klimik Dergisi* **1998**;11:82-7
188. Yetkin MA, Erdinc FS, Bulut C, Tulek N. Epididymoorchitis due to brucellosis in central Anatolia, Turkey. *Urol Int* **2005**;75: 235-8.
189. Ariza J, Servitje O, Pallores R, Viladrich F, Rufi G. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* **1989**; 125:380-3.

- 190. Coşkun NA, Ural S, Müftüoğlu I, Kaptan F, Üremek H.** An evaluation of 103 cases of brucellosis hospitalized in the 1985-1991 period. *İnfeksiyon Dergisi* **1993**; 7: 283-7.
- 191. Mazokopakis E, Christias E, Kofteridis D.** Acute brucellosis presenting with erythema nodosum. *Eur JEpidemiol* **2003**; 18: 913-5.
- 192. Berger TG, Guill MA, Goette DK.** Cutaneous lesions in brucellosis. *Arch Dermatol* **1981**; 117: 40-2.
- 193. Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, Al-Onaizi E.** Paediatric Neurobrucellosis: Case Report and Literature Review. *J Infect* **1998**; 37:59-62.
- 194. Lubani MM, Dudin KI, Araj GF, Manandhar DS, Rashid FY.** Neurobrucellosis in children. *Pediatr Infect Dis* **1989**; 8: 79-82.
- 195. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Çolpan A, Çevik MA, Balaban N.** Neurobrucellosis in an Endemic Area of Brucellosis. *Scand J Infect Dis*; **2003**; 35:94-7.
- 196. Akıncı E, Göl MK, Balbay Y.** A case of prosthetic mitral valve endocarditis caused by *Brucella abortus*. *Scand J Infect Dis* **2001**; 33(1):71-2.
- 197. Özsoyler Y, Bozok L.** Brucella endocarditis: the importance of surgical timing after medical treatment (five cases). *Prog Cardiovasc Dis* **2005**; 47(4):226-9.
- 198. Gotuzzo E, Bocanegra TS, Alarcon GS, Carrillo C, Espinoza LR.** Humoral immune abnormalities in human brucellosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* **1985**; 13(5):417-24.
- 199. Akalın HE.** Therapy of human brucellosis. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*. İzmir: Ege University Pres, **1991**: 123-30.
- 200. Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D.** Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin- rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**; 37(9):1831-4.
- 201. Brook, I.** Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *J. Laryngol. Otol.* **2005**; 119:251-8.
- 202. Montone, K. T.** Infectious diseases of the head and neck: a review. *Am. J. Clin. Pathol.* **2007**; 128:35-67.
- 203. Marquet S, Schurr E.** Genetics of susceptibility to infectious diseases. Tuberculosis and Leprosy as examples. *Drug Met Disp* **2001**; 29: 479-83.

204. Alataş F, Alataş Ö, Çolak Ö, Erginel S, Metintaş M, Uslu S. Aktif Akciğer Tüberkülozlu Olgularda Serum 25 (OH) Vitamin D Düzeyleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* **2004**; 2(3):91-5.
205. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* **1985**; 40: 187-90.
206. Rook GAW. Macrophage regulation of vitamin D3 metabolites. *Nature* **1987**; 326: 21-2.
207. Adams JS, Modlin RL, Diz MM, Barnes PF. Potentiation of the macrophage 25-hydroxyvitamin D-1 hydroxylation reaction by human tuberculous pleural effusion fluid. *J Clin Endocrinol Metab* **1989**; 69:457-60.
208. Davies PD, Brown RC, Church HA, Woodhead JS. The effect of anti-tuberculosis chemotherapy on vitamin D and calcium metabolism. *Tubercle* **1987**; 68: 261-6.
209. Dam TT, von Mühlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* **2009** May; 20(5):751-60.
210. Tohme A, Hammoud A, el Rassi B, Haddad-Germanos M, Ghayad E. Human brucellosis. Retrospective studies of 63 cases in Lebanon. *Presse Med* **2001**; 30(27): 1339-43.
211. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15. Edisyon), Çeviri: Sağlıker Y. İstanbul: Nobel Matbaacılık; **2004**: 2060-75.
212. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab* **1998**; 9(7):259-63.
213. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm res* **1997**; 47: 451-75.

EKLER

Ek 1. Vitamin D ve Vitamin D Reseptör Düzeylerinin Bruselloz Gelişimi ve Hastalığın Seyri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi Bilgilendirilmiş Olur Formu

Hasta No:

Sayın Bay/Bayan;

Araştırma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesine başvuran tedavi almamış Bruselloz hastalarında yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı;

Vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre brusellozlu hastalarda düşük olduğunun gösterilmesi sonucunda özellikle risk grubu kişilerde Vitamin D replasmanı yapmak suretiyle hastalığın önlenmesi.

Çalışmaya katıldığınızdan dolayı tedavinizde ve takibinizde herhangi bir değişiklik yapılması söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde doktorunuz size vizitiniz sırasında bazı sorular soracak, muayene edecek, bazı testleri uygulayacak, hemşire veya laboratuvar görevlisi kan numunesi alacaktır. Bu testler basit uygulamaları içermektedir. Kan alınması dışında bu testlerden hiçbirisi girişimsel değildir. Bu testler normalde de size uygulanan yapılması gereken testlerdir. Genetik testi için normalde yapılmayan bir kan testi daha yapılacaktır.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır ve sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir. Katılmayı reddedebilirsiniz, katılmayı tercih ederseniz; fikrinizi değiştirttiğinizde de araştırmadan ayrılabilirsiniz. Kararınız tedavinizi herhangi bir şekilde etkilemeyecektir. Hastalığınızı gerektirdiği süre içerisindeki sağlıkla ilgili tüm kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Araştırma sonuçlarınız sadece bilimsel amaç için kullanılacaktır.

Bu bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak kendi rızanızla bu çalışmaya katılıyorsunuz, bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini kabul

ediyorsunuz. Herhangi bir rapor veya yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Araştırmadaki işbirliğiniz için size teşekkür ederiz.

Hasta

Doktor

Adı Soyadı :

Adı Soyadı :

Tarih :

Tarih :

İmza :

İmza :

Ek 2. Bruselloz Vitamin D Çalışma

BRUSELLOZ – VİTAMİN D ÇALIŞMA

1. Hasta adı:
2. Protokol
3. Cinsiyet/Yaş:
4. Meslek:
5. Yaşadığı Şehir:
6. Adres:
7. Telefon no:
8. Tanı tarihi:
9. Yakınmaların başlama zamanı:
10. Muhtemel bulaş yolu:
11. Altta yatan hastalıklar:
 - a. DM:
 - b. ASKH:
 - c. HT:
 - d. Kr. Hepatit:
 - e. KBY:
 - f. Kanser:
 - g. İmmolojik/Romatizmal Hastalık:
 - h. Osteoporoz:
 - i. Diğer Hastalıklar:
12. Ateş:
13. Kilo kaybı:
14. Eklem ağrısı:
15. Terleme:
16. Güçsüzlük:
17. Diğer yakınmalar:
18. Brucell aglütinasyon:
19. CRP: WBC: ESR: ALP: AST/ALT: T.prot/Alb:
Ca: PTH: P: Hct/Hc: Platelet: TSH/FT4:
20. 25OHD:
21. VDR:
22. Kan kültüründe üreme: var yok
23. CD4
24. Sakroileit:
 - a. Yok:
 - b. Tek taraflı
 - c. Çift taraflı:
25. Spondilit/diskit:
26. Vertebra MR (varsa):
27. Kemik Sintigrafi:
28. Kemik Dansitometrisi:
29. Nörolojik tutulum:
30. Serebral MR (varsa):
31. Psoas absesi:
32. Artrit:
33. Endokardit:
34. Visseral Abse:
35. Batın USG (varsa):
36. Orşit
37. Deri lezyonu:
38. Tedavi:
39. Tedavi süresi:
40. Sonuç:
 - a. Başarılı:
 - b. Başarısız:
 - c. Relaps:

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özay AKYILDIZ
Doğum tarihi ve yeri : 18.01.1979- Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Mahfesiğmaz mh. 83. sk, Özseçkinler Sitesi B2
blok K: 6/24 Adana
Telefon : 05056167107
Faks :
E.mail : osaymeclis@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi- KAYSERİ
Görev Yerleri : Başkent Üniversitesi Hastanesi/Adana
Dernek Üyelikleri : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD), Viral
Hepatit Savaşım Derneği (VHSD)
Yabancı Dil : İngilizce