

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1999-2023 YILLARI ARASINDA ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI'NDA İZLENEN *BRUCELLA* VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. NAZRİN YUSİFLİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. AYPER SOMER

İSTANBUL 2024



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1999-2023 YILLARI ARASINDA ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI'NDA İZLENEN *BRUCELLA* VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. NAZRİN YUSİFLİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. AYPER SOMER

İSTANBUL 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... *I*
ÖNSÖZ ..... *III*
KISALTMALAR ..... *IV*
ŞEKİL LİSTESİ ..... *VI*
TABLO LİSTESİ ..... *VII*
ÖZET *1*
SUMMARY *3*
1. GİRİŞ VE AMAÇ *5*
2. GENEL BİLGİLER *6*
2.1. Brusellozis Tanımı **6**
2.2. Tarihçe **6**
2.3. Epidemiyoloji **7**
2.4. Bulaş Yolları **11**
2.5. Bakteriyolojik Özellikler **11**
2.5.1. Bakterinin Türleri 11
2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri 12
2.6. Patogenez **14**
2.7. Klinik belirti ve bulgular **16**
2.8. Relaps **17**
2.9. Komplikasyonlar **17**
2.9.1. Gastrointestinal Sistem Tutulumu 17
2.9.2. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu 17
2.9.3. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu 18
2.9.4. Pulmoner Sistem Tutulumu 18
2.9.5. Genitoüriner Sistem Tutulumu 18
2.9.6. Göz ve Kulak Tutulumu 19
2.9.7. Deri Tutulumu 19
2.9.8. Osteoartiküler Sistem Tutulumu 19
2.9.9. Santral Sinir Sistemi Tutulumu 20
2.9.10. Hematopoetik Sistem Tutulumu 20
2.10. Tanı **20**
2.10.1. Bruselloz Tanısında İncelenen Örnekler 20
2.10.2. Direkt Tanı Testleri 21
2.10.3. Moleküler Testler 23
2.10.4. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler) 23
2.10. Tedavi **26**
2.10.1. Bruselloz Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler: 27
2.10.2. Korunma ve Kontrol 30
2.10.3. Temas Sonrası Profilaksi 31
2.10.4. Bruselloz Olan Hayvanla veya Ürünleriyle Temas 31

2.10.5. Hayvan Aşısıyla Temas 31
2. GEREÇ VE YÖNTEM ***32***
4. BULGULAR ***34***
5. TARTIŞMA ***65***
6. SONUÇ ***71***
KAYNAKÇA ***72***
EKLER ***79***
Ek-1: Etik Kurul Onayı **79**
Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü olur formu **83**
ÖZGEÇMİŞ ***87***

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çoçuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca deneyimli, hoşgörülü yaklaşımıyla desteğini hep hissettiğim,öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Prof.Dr.Ayper Somer'e,

Bu çalışmada çok büyük emeği olan Uzm.Dr.Elif Dede'ye

Asistanlığa başladığım ilk günden acil nöbetlerine, yoğun bakım nöbetlerinden tez sürecine kadar birlikte eğlendiğim ve öğrendiğim eşkidemlerim Sania, Mercan, Roza, Seray, Dilara, Utku, Cihan, Buse, Elif, Büşranur ve Feyza'ya,

Türkiye'de bana aile olan, çok güzel anılar biriktirdiğim sevgili arkadaşlarım Parvana, Şehri ve Sabina'ya,

Tez yazım sürecinde bana destek olan, hayatımda oldukları için şanslı hissettiren değerli arkadaşlarım ve meslektaşlarım Nigar, Rovşana ve Turana'ya

Sevgi ve fedakarlıkları ile beni bu günlere getiren, çoçukları olmaktan gurur duyduğum ve onlara layık olmak için çalışmaya devam edeceğim, her daim yanımda olan canım babam Ceyhun Yusifov'a, canım annem Sakhavat Afandiyeva'ya, dünyanın en merhametli kardeşi Nihad Yusifli'ye

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Nazrin Yusifli

İstanbul 2024

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ALT : Alanin Transferaz
ANA : Antinükleer Antikor
AST : Aspartat Transferaz
ATCC : American Type Culture Collection
AUC : Area Under the Curve
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BT : Bilgisayarlı tomografi
CO_2 : Karbondioksit
CRP : C-Reaktif Protein
CT : Coombs Testi
CIP : Siprofloksasin
DOX : Doksisiklin
DNA : Deoksiribonükleik asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EKO : Ekokardiografi
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESH : Eritrosit Sedimantasyon Hızı
H_2S : Hidrojensülfür
HIV : Human Immunodeficiency Virus
IFN : İnterferon
IFT : İmmünfluoresan Test
IL : İnterlökin
KDO : 2-keto-3 deoksioktulosonik asit
KFT : Kompleman Fiksasyon Testi
LPS : Lipopolisakkarit
MR : Manyetik Rezonans
NLO : Nötrofil/Lenfosit Oranı
N-acil-D-perozamin : 4-6 dideoksi-4-amino-D-mannoz
N-formil perosamin : 4-formamido, 4, 6-dideoksi D-mannoz
OMP : Dış Membran Proteinleri

OM **:** Dış Membran

PZR **:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

R **:** Pürtüklü

RB **:** Rose Bengal

RES **:** Retiküloendoteliyal Sistem

RF **:** Romatoid Faktör

RIF : Rifampisin

RFLP **:** Restriction Fragment Length Polimorphism

RIA **:** Radioimmunoassay

Rivanol **:** Diamino 6, 9 Etoxy Acridin

RTD **:** Rutin Test Dilüsyonu

ROC : Receiver Operating Characteristic Curve

S **:** Düz

SE : Standart Error

SDA **:** Serum Dekstroz Agar

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences

ST **:** Spot Test

Th1 **:** Tip 1 Hücresel

TNF **:** Tümör Nekroz Faktör

TMP-SMX : Trimetoprim-sulfametoksazol

TKS : Tam Kan Sayımı

TET : Tetrasiklin

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. DÜNYADA İNSAN BRUSELLOZU İNSİDANSI. 9
ŞEKİL 2. OLASI *BRUCELLA* SPP. TANIMLANMASI İÇİN AKIŞ ŞEMASI. 22
ŞEKİL 3. BRUSELLOZ VAKALARININ YILLARA GÖRE DAĞILIMLARI. 34
ŞEKİL 4. BRUSELLOZ VAKALARININ MEVSİMLERE GÖRE DAĞILIMLARI. 35
ŞEKİL 5. BRUSELLOZ VAKALARININ AYLARA GÖRE DAĞILIMLAR. 35
ŞEKİL 6. *BRUCELLA* HASTALARININ FİZİK MUAYENE SONUÇLARININ DAĞILIMI. 38
ŞEKİL 7. *BRUCELLA* HASTALARININ KAN TESTİ SONUÇLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ. 42
ŞEKİL 8. *BRUCELLA* HASTA SAYILARINA GÖRE TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇ KOMBİNASYONLARI (DİĞER: GENTAMİSİN, STREPTOMİSİN, SEFTRİAKSON, KLARİTROMİSİN VE PREDNOL). 43
ŞEKİL 9. BRUSELLOZ HASTALARINDA CİNSİYETLERE GÖRE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) DAĞILIMLARI. 50
ŞEKİL 10. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE LENFOSİT DEĞERLERİNİN DAĞILIMLARI. 54
ŞEKİL 11. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) DAĞILIMLARI. 54
ŞEKİL 12. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE CRP DEĞERLERİNİN DAĞILIMLARI. 54
ŞEKİL 13. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE SEDİMANTASYON DEĞERLERİNİN DAĞILIMLARI. 55
ŞEKİL 14. BRUSELLOZ HASTALARINDA RELAPS OLMA DURUMUNA GÖRE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI DAĞILIMLARI. 61
ŞEKİL 15. BRUSELLOZ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) DEĞERLERİNİN RELAPS OLUP OLMAMA DURUMUNA GÖRE DAĞILIMLARI. 63
ŞEKİL 16. NLO DEĞERİ İÇİN RELAPS DURUMUNU ÖNGÖRME GÜCÜNÜN ROC GRAFİĞİ. 64

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. BRUSELLA TÜRLERİ VE HAYVAN REZERVUARLARI. 8
TABLO 2. 2008-2019 YILLARI ARASINDA TÜRKİYE'DE BİLDİRİMİ YAPILMIŞ BRUSELLOZ OLGU VE ÖLÜM SAYILARI. 10
TABLO 3. BRUSELLOZ OLGULARINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ. 29
TABLO 4. *BRUCELLA* TANILI HASTALARIN CİNSİYET VE YAŞ DAĞILIMLARI. 35
TABLO 5. *BRUCELLA* TANILI HASTALARIN CİNSİYETLERİNE GÖRE YAŞ DAĞILIMLARI. 36
TABLO 6. BRUSELLOZ HASTALARININ BAŞVURU ŞİKÂYETLERİNİN DAĞILIMLARI. 37
TABLO 7. *BRUCELLA* HASTALARINDA SİSTEM/ ORGAN TUTULUMU*. 38
TABLO 8. HASTALARIN *BRUCELLA* İÇİN TEMAS ÖYKÜSÜ VE MİKROBİYOLOJİK TEST SONUÇLARI. 39
TABLO 9. *BRUCELLA* HASTALARININ TAM KAN SAYIMI VE BİYOKİMYASAL KAN DEĞERLERİ. .. 40
TABLO 10. *BRUCELLA* HASTALARININ KAN TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ. 41
TABLO 11. *BRUCELLA* HASTALARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR. 42
TABLO 12. BRUCELLA HASTALARININ TAKİP SONUÇLARI. 43
TABLO 13. BRUSELLOZ HASTALARININ CİNSİYETLERİNE GÖRE TEMAS ÖYKÜSÜ VE BAŞVURU ŞİKÂYETİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 44
TABLO 14. BRUSELLOZ HASTALARININ YAŞ GRUPLARINA GÖRE TEMAS ÖYKÜSÜ VE BAŞVURU ŞİKÂYETİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 45
TABLO 15. BRUSELLOZ HASTALARINDA CİNSİYETLERE GÖRE FİZİK MUAYENE BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 46
TABLO 16. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE FİZİK MUAYENE BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 46
TABLO 17. BRUSELLOZ HASTALARINDA CİNSİYETLERE GÖRE SİSTEM/ ORGAN TUTULUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI. 47
TABLO 18. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE SİSTEM/ORGAN TUTULUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI. 47
TABLO 19. CİNSİYETLERE GÖRE MİKROBİYOLOJİK TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 48
TABLO 20. YAŞ GRUPLARINA GÖRE MİKROBİYOLOJİK TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 49
TABLO 21. BRUSELLOZ HASTALARINDA CİNSİYETLERE GÖRE BAZI TKS VE KAN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 50
TABLO 22. BRUSELLOZ HASTALARINDA CİNSİYETLERE GÖRE BAZI İNFLAMATUVAR PARAMETRE DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 51
TABLO 23. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE BAZI TAM KAN SAYIMI VE KAN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 53
TABLO 24. BRUSELLOZ HASTALARINDA YAŞ GRUPLARINA GÖRE BAZI İNFLAMATUVAR PARAMETRE DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 56

TABLO 25. BRUSELLOZ HASTALARININ CİNSİYETLERİNE GÖRE TAKİP SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 57
TABLO 26. BRUSELLOZ HASTALARININ YAŞ GRUPLARINA GÖRE TAKİP SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 57
TABLO 27. HASTALARDA RELAPS VARLIĞINA GÖRE TEMAS ÖYKÜSÜ, EK HASTALIK VE BAŞVURU ŞİKÂYETLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 58
TABLO 28. BRUSELLOZ HASTALARINDA RELAPS OLMA DURUMUNA GÖRE FİZİK MUAYENE BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 59
TABLO 29. BRUSELLOZ HASTALARINDA RELAPS OLMA DURUMUNA GÖRE MİKROBİYOLOJİK TEST SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. 59
TABLO 30. BRUSELLOZ HASTALARINDA RELAPS OLMA DURUMUNA GÖRE SİSTEM/ORGAN TUTULUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI*. 60
TABLO 31. BRUSELLOZ HASTALARINDA RELAPS OLMA DURUMUNA GÖRE TAM KAN SAYIMI VE BAZI KAN BİYOKİMYASAL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 61
TABLO 32. BRUSELLOZ HASTALARINDA RELAPS OLMA DURUMUNA GÖRE BAZI İNFLAMATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. 62
TABLO 33. ROC ANALİZİ SONUÇLARI. 64

ÖZET

1999-2023 yılları arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda izlenen *Brucella* vakalarının retrospektif değerlendirilmesi

Giriş: *Brucella* türü bakterilerin neden olduğu bruselloz, temel olarak bir hayvan hastalığıdır. Koyun, keçi, domuz, manda ve sığır gibi hayvanların sütleri, etleri ve idrarları, iyi pişirilmemiş ya da kontamine olmuş süt ürünleri ve enfekte hayvanların düşük materyalleri, insanlara bulaşma riski taşır. Bu hastalık, titreme, terleme yükselen ateş, kas ve eklem ağrıları gibi belirtilerle kendini gösteren bir zoonotik hastalıktır.

Amaç: Çalışmamız 1999-2023 yılları arasında merkezimizdeki pediatrik bruselloz olgularının; klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik açıdan ve tedavi karakteristikleri konusunda değerlendirilmesine yönelik planlanmıştır.

Yöntem: Tek merkezli ve retrospektif olan çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakultesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çoçuk Enfeksiyon Bilim Dalı polikliniğine 1999-2023 yılları arasında başvuran *Brucella* tanılı 60 hastanın doğum tarihleri, hastaneye başvuru tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, çiğ süt ve süt ürünü kullanımı, hastanın tüm belirtileri ve özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, hastanın aldığı tedaviler, tedavi komplikasyonları verileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 15'i (%28.3) kız ve 38'i (%71.7) erkekti. Yaş gruplarının dağılımları incelendiğinde %58.5'inin 11-18 yaş aralığında iken %15.1'inin 1-5 yaş aralığında olduğu belirlendi. Her iki cinsiyette de en sık yaş aralığı 11-18 yaştı (sırasıyla %66.7 ve %55.3). Hastalarının en sık ateş (%73.6) şikâyetiyle başvuru yaptıkları belirlendi. Bu şikâyeti sırasıyla eklem ağrısı (%47.2), halsizlik (%30.2), kilo kaybı (%22.6) ve gece terlemesi (%22.6) izledi. Hastaların alınan anamnezlerine göre 24'ünde (%45.3) pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas öyküsü varken, 6 (%11.3) hastada temas olmadığı, 23 (%43.4) hastanın ise temas öyküsünün bilinmediği belirlendi. Yapılan Coombslu Wright testine göre 49 (%92.2) hastanın sonucu pozitif ve 2 (%3.8) hastanın sonucu negatifti. Hastaların 19'unda (%35.8) kültür sonucu pozitif olarak gelmişti. Hastaların aldıkları ilaç kombinasyonları incelendiğinde ise en sık "doksisilin+rifampisin" (%49.1; 26 hasta) ve "TMP-SMZ+rifampisin" (%26.4; 14 hasta) kombinasyonunun kullanıldığı belirlendi.

Sonuç: Bölgemizde ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni veya bisitopeni nedeni ile başvuran hastalarda Brucella yönünden aile öyküsünün alınması, çiğ süt ve/veya süt ürünü tüketiminin sorgulanması erken tanı açısından büyük değer taşımaktadır.
Bu araştırmanın Brusella açısından endemik bir ülke olan ülkemizde geniş temaslı gruplarında yapılması erken tanı ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, *Brucella*, tanı, tedavi.

SUMMARY

Retrospective evaluation of Brucella cases followed in the Pediatric Infectious Diseases Department between 1999 and 2023.

Introduction: Brucellosis, caused by bacteria of the *Brucella* species, is primarily an animal disease. It poses a risk of transmission to humans through the milk, meat, and urine of animals such as sheep, goats, pigs, buffalo, and cattle, as well as through improperly cooked or contaminated dairy products and materials from miscarriages in infected animals. This zoonotic disease presents with symptoms such as chills, sweating, rising fever, and muscle and joint pain.

Objective: Our study was designed to evaluate pediatric brucellosis cases in our center between 1999 and 2023 in terms of clinical, laboratory, microbiological aspects, and treatment characteristics.

Methods: In our single-center, retrospective study, data from 60 patients diagnosed with Brucella, who presented to the outpatient clinic of Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases Division between 1999 and 2023, were evaluated. The data included patients' birth dates, hospital admission dates, ages, genders, consumption of raw milk and dairy products, all symptoms and characteristics of the patients, physical examination findings, laboratory results, treatments received, and treatment complications.

Results: Of the patients, 15 (28.3%) were female and 38 (71.7%) were male. When the age group distribution was analyzed, it was found that 58.5% were in the 11-18 age range, while 15.1% were in the 1-5 age range. The most common age range in both genders was 11-18 years (66.7% and 55.3%, respectively). Fever was the most frequent presenting complaint, reported by 73.6% of the patients. This was followed by joint pain (47.2%), fatigue (30.2%), weight loss (22.6%), and night sweats (22.6%). According to the patients' anamnesis, 24 (45.3%) had a history of contact with unpasteurized milk or dairy products, while 6 (11.3%) had no such contact, and for 23 (43.4%) patients, the contact history was unknown. The Coombs Wright test was positive in 49 (92.2%) patients and negative in 2 (3.8%). Culture results were positive in 19 (35.8%) patients. In terms of medication combinations, the most frequently used were

"doxycycline + rifampicin" (49.1%; 26 patients) and "TMP-SMZ + rifampicin" (26.4%; 14 patients)

Conclusion: In our region, taking a family history in patients presenting with fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, or bicytopenia for *Brucella* and questioning the consumption of raw milk and/or dairy products are of great value for early diagnosis. Conducting this study among large contact groups in our country, where *Brucella* is endemic, is of significant importance for early diagnosis and treatment.

Key words: *Brucella*, brucellosis, diagnosis, treatment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz, gelişmiş ülkelerde neredeyse tamamen ortadan kaldırılmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Dünyada en geniş yayılım alanına sahip zoonotik hastalıklardan biri olan bruselloz, yalnızca insanlarda ciddi hastalıklara yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda evcil hayvanları da enfekte ederek ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Türkiye'de bruselloz, genellikle koyun, keçi ve inek gibi hayvanların süt ve süt ürünlerinden insanlara bulaşan bir zoonozdur. Enfekte hayvanlarla doğrudan temas, taze süt ve süt ürünlerinin tüketimi ya da enfekte damlacıkların solunması yoluyla insanlara bulaşabilir. *Brucella*, hayvanlarda ömür boyu süren enfeksiyonlara, düşük, kısırlık ve meme iltihabı gibi sorunlara yol açar. Bu hastalığın dikkat çekici özelliği, tüm evcil ve yabani hayvanları etkileyebilmesidir ve bu nedenle dünya genelinde yaygındır. Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, bruselloz hala insanlar ve hayvanlar arasında sık rastlanan bir enfeksiyon olarak kalmaktadır. Hastalığın belirtileri geniş bir yelpazeye yayılabilir; bazen tesadüfen saptanan pozitif seroloji sonuçlarıyla hafif seyrederken, bazen de endokardit veya nörobruselloz gibi ciddi klinik tablolarla kendini gösterebilir. Belirtilerinin genellikle özgül olmaması ve pek çok farklı hastalığı taklit etmesi, hasta öyküsünün büyük önem taşımasına yol açmaktadır. Bruselloz gibi zoonotik hastalıklar, aynı sosyoekonomik koşullarda yaşayan insanlarda daha yaygın görülebilir. Yapılan çalışmalarda, *Brucella* hastası olan bireylerle aynı ortamı paylaşan ve aynı süt ürünlerini tüketen aile üyelerinde, semptomsuz *Brucella* enfeksiyonları tespit edilmiştir. Bu araştırmalar doğrultusunda, bir bölgede görülen bruselloz vakalarından sonra yapılacak taramalarla yeni vakaların ortaya çıkarılabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamız 1999-2023 yılları arasında merkezimizdeki pediatrik bruselloz olgularının; klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik açıdan ve tedavi karakteristikleri konusunda değerlendirilmesine yönelik planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Brusellozis Tanımı

Brucella türü bakteriler tarafından ortaya çıkan bruselloz, temel olarak bir hayvan hastalığıdır. Koyun, keçi, domuz, manda ve sığır gibi hayvanların sütleri, etleri ve idrarları, iyi pişirilmemiş ya da kontamine olmuş süt ürünleri ve enfekte hayvanların düşük materyalleri, insanlara bulaşma riski taşır. Bu hastalık, titreme, terleme yükselen ateş, kas ve eklem ağrıları gibi belirtilerle kendini gösteren bir zoonotik hastalıktır (1).

2.2. Tarihçe

Hastalık ilk kez Hippocrates tarafından "humma" terimiyle tanımlanmıştır. Bruselloz, 1861 yılında Kırım Savaşı sırasında İngiliz Ordusu'nda görevli cerrah Marston tarafından Malta'daki İngiliz askerlerinde diğer ateş nedenlerinden "farklı bir ateş nedeni" olarak kaydedilmiştir. Hastalığın etkeni, 25 yıl sonra Bruce tarafından "Malta humması" nedeniyle hayatını kaybeden hastaların dalak pulpasından izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* adıyla anılmıştır. Danimarkalı veteriner hekim Bang, 1895 yılında düşük yapmış sığır yavrularına ait atıklardan izole ettiği bir organizmayı *Bacillus abortus* olarak isimlendirmiştir. Zammit, 1905 yılında Malta'da brusellozun rezervuarının keçiler olduğunu tespit etmiş ve o dönemde askeri personelin pastörize edilmemiş keçi sütü tüketimi engellenerek hastalık insidansında önemli bir azalma sağlanmıştır. American Evans dergisinde 1918 yılında Bruce ve Bang'in çalışmaları yayımlanmış ve iki organizma arasındaki benzerlikler belirlenmiştir (1),(2),(6),(9).

Kısa süre sonra Meyer ile Shaw, Bang hastalığı ve Malta ateşindeki patojenleri kapsayan organizmalar için sırasıyla *Brucella melitensis* ve *Brucella abortus* adlarını, David Bruce'a atfen önermiştir (1). Domuzlarda bruselloz, ilk kez olarak Huntyra tarafından 1909 yılında Macaristan'da rapor edilmiştir (2). 1914 yılında ise Traum, Amerika Birleşik Devletlerinin Indiana eyaletinde prematüre doğan domuz yavrularının mide, karaciğer ve böbreklerinden *Brucella suis*'i izole etmiştir (6). Koçların epididimit etkeni olarak bilinen *Brucella ovis*, 1952 yılında Yeni Zelanda'da McFarlan ve ekibi tarafından ilk kez saptanmıştır (6). 1953 yılında da Buddle ile Boyes, bu patojeni *B. melitensis*'in bir varyantı olarak tanımlamışlardır (2). Stoenner ve Lockman, 1957 yılında ABD'nin Utah eyaletinde *Brucella neotomae*'i çöl ratlarından izole

etmiştir (9). *Brucella canis* ise 1966 yılında av köpeklerinde abortusla seyreden bir salgının incelenmesi sırasında izole edilmiş ve 1968 yılında Carmicheal ve Bruner tarafından adlandırılmıştır (6).

1994 yılında İngiliz bilim insanları, İskoçya'nın kıyılarındaki deniz memelisi leşlerinden örnekler toplamış; aynı zamanda Amerikalı araştırmacılar Kaliforniya'da yakaladıkları bir yunustan daha önce bilinmeyen bir *Brucella* organizması izole etmiştir. Bu izolatların belirleyici metabolik profilleri, boyama duyarlılıkları ve fag duyarlılıkları birbirine benzer bulunmuş ve bu yeni tür *Brucella maris* olarak adlandırılmıştır (2).

Türkiye'de hastalık ilk kez Malta Adası'nda tespit edildiği için "Malta humması" veya "Akdeniz humması" olarak anılmakta idi. Aynı zamanda klinik seyirdeki ateş dalgalanmasına dayanarak "dalgalı humma" olarak da bilinirdi. *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması sebebiyle "koyun hastalığı" olarak adlandırılırken, hayvanlardan insanlara geçişi sebebiyle de halk arasında "mal hastalığı" şeklinde de isimlendirilir (1).

2.3. Epidemiyoloji

Brusella türleri, hücre içinde geçici olarak yaşayabilen parazitlerdir ve bu mikroorganizmaların doğal ortamları genellikle bazı hayvan türleriyle sınırlıdır (3).

İnsanlara bulaşan enfeksiyon, hayvanlarla doğrudan ya da dolaylı temas sonrasında ortaya çıkar. Tablo 1`de Brusella türlerinin insanlarda enfeksiyon oluşturma sıklığı ve bu türlerin başlıca rezervuarı olan hayvanlar gösterilmiştir (4).

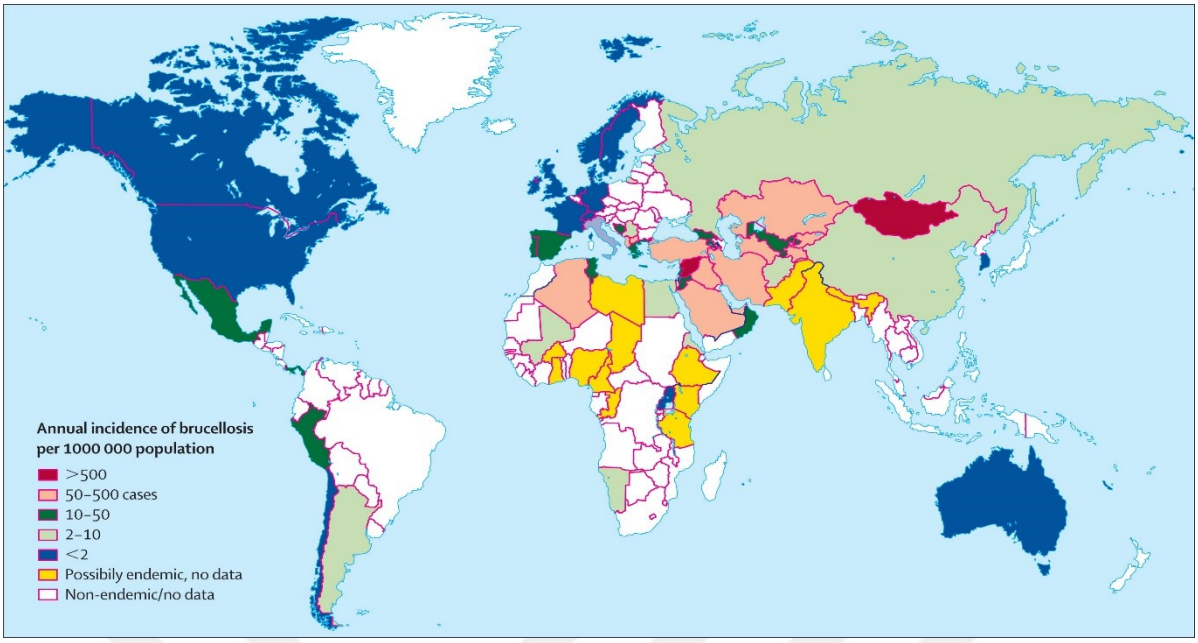
İnsanlarda hastalık oluşturan brusella bakterileri arasında, *B. melitensis* genellikle koyunlarda ve keçilerde; *B. abortus* sığırlarda ve mandalarda; *B. suis ise* domuzlarda (biyotip 1, 2, 3) ve geyiklerde (biyotip 4) enfeksiyona neden olur. *B. canis*, çoğunlukla kulübelerde yetiştirilen köpeklerden izole edilmiştir. Bu türler arasında en yüksek virulansa sahip olan *B. melitensis*'tir ve diğer brusella türlerinin insanlarda hastalık yapma sıklığı oldukça düşüktür. Brusella türleri, ana konaklarda genitoüriner enfeksiyonlara yol açarak düşüklere sebep olur ve bu durum, ülke ekonomisi için önemli bir yük teşkil eder (5).

Tablo 1. Brusella türleri ve hayvan rezervuarları.

Tür	Rezervuar	Diğer konakları	Dünyada insanlarda yaygınlığı
B. melitensis	Koyun, keçi, deve	Sığır, antilop	++++ (olguların %70'i)
B. abortus	Sığır, manda, çakal, sırtlan	At	+++ (olguların %25'i)
B. suis	Domuz, kurt, tilki	Sığır, geyik	++ (olguların %5'i)
B. ovis	Koyun	-	Yok
B. canis	Köpek	-	Nadir

Hastalık dünya genelinde yaygın olsa da, özellikle Hindistan, Akdeniz ülkeleri, Arap Yarımadası, Meksika ile Orta ve Güney Amerika'da daha sık rastlanmaktadır. Öte yandan, İngiltere, Kuzey Avrupa'nın çoğu, Yeni Zelanda, Avustralya ve Kanada'da bruselloz ortadan kaldırılmıştır (7),(8).

İnsan brusellozunun kesin insidansı hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl dünya genelinde 500,000 yeni vaka kaydedilmektedir. Hastalığın prevalansı ve insidansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. *B. abortus*, ABD ve Kuzey Avrupa'da yaygınken, *B. melitensis* Latin Amerika, Akdeniz ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Peru, Kuveyt ve Suudi Arabistan brusella enfeksiyonu için hiperendemik bölgeler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, bruselloz Türkiye'de de endemik bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır (7). Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 1'de gösterilmiştir (10),(11).



Şekil 1. Dünyada insan brusellozu insidansı.

Dünya genelinde 17 ülke brusellozu ortadan kaldırdıklarını bildirmiştir. Bu ülkelerden biri olan Japonya'da, 1996 yılında pulmoner bruselloz vakası kaydedilmiştir. Bu hasta, Japonya dışına çıkmamış ve çiğ süt ya da süt ürünü tüketmemiştir. Kanada da brusellozun eradike edildiğini duyurmak üzereyken, Baffin Adası'ndan yapılan bir araştırmada 100,000 kişide 34 bruselloz vakası tespit edilmiştir (12). İnsan brusellozu, Avrupa'da genel olarak eradike edilmiş olmasına rağmen Arnavutluk, Bosna-Hersek, Kuzey Makedonya, Sırbistan, Kosova, Yunanistan, Portekiz ve İtalya'da halen yerel insan brusellozu olguları endemik olarak görülmektedir. Ancak özellikle 2016 yılından itibaren olgu sayılarında belirgin azalma olduğu ifade edilmektedir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) 2022 Raporu'nda, Avrupa Birliği ve Avrupa Ekonomik Alanı (EU/EEA)'nda bruselloz insidansının 0.03 olgu/100,000 kişi olduğu, 2020 yılında Yunanistan ve Portekiz'in en yüksek yerel olgu sayılarına sahip olduğu belirtilmektedir. En düşük olgu sayısının 2020'de görülmesinde gerek hafif seyirli olguların başvurmamasına gerekse seyahatlerin azalmasına yol açması nedeniyle COVID-19 pandemisinin etkili olduğu düşünülmektedir (14),(15).

Avrupa Birliği 2020 Zoonozlar Raporu'nda, üye ülkeler arasında resmen brusellozdan arınmış 20 ülkede sadece altı sığır sürüsünde enfeksiyon tanımlanmış ve prevalansın çok düşük (<%0.001) olduğu bildirilmiştir (15).

Bulgaristan, Hırvatistan, Macaristan, İtalya, Portekiz ve İspanya'dan oluşan diğer ülkelerde ise sığır brusellozu belirgin düşüş göstermiş, taranan 157,000 sürünün 603 (%0.38)'ünde tanımlanmıştır. Koyun ve keçi brusellozu, arınmış ülkelerde de diğer ülkelerde de stabil bir

seyir izlenmiş olup diğer grupta yer alan ülkelerde taranan 160,000 sürünün 349 (%0.22)'unda pozitiflik saptanmıştır (16).

Bruselloz Türkiye'de endemik olarak görülmektedir. Tüm ülkede yaygın olmasına karşın, olguların en sık görüldüğü bölgeler Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu'dur (13). Tablo 2'de 2008 yılından 2019 yılına kadar ülkemizde bildirilmiş bruselloz olgu sayıları görülmektedir (17),(18). İllere göre olguların dağılımına bakıldığında hastalığın Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha fazla olmak üzere tüm ülkede endemik şekilde görüldüğü dikkat çekmektedir.

Tablo 2. 2008-2019 yılları arasında Türkiye'de bildirimi yapılmış bruselloz olgu ve ölüm sayıları.

Yıl	Nüfus	Olgu Sayısı	Morbidite Hızı (100 000'de)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1 milyonda)
2008	71 517 100	9318	13.73	1	0.01
2009	72 561 312	9385	12.93	0	0
2010	73 722 988	7703	10.45	0	0
2011	74 724 269	7177	9.60	0	0
2012	75 627 384	6759	8.94	0	0
2013	76 667 864	7225	9.42	0	0
2014	77 695 904	4475	5.76	0	0
2015	78 741 053	4173	5.30	0	0
2016	79 814 871	5128	6.45	0	0
2017	80 810 525	6457	7.99	0	0
2018	82 003 882	7219	8.80	-	-
2019	83 154 997	10 244	12.32	-	-

Hayvan brusellozu konusunda ülkemizde ulaşılabilen son yayında ortalama sürü prevalansının 2012 yılından itibaren kitlesel aşılama programlarıyla %12.3'e düştüğü bildirilmiştir (19).

Tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde ülkemizde insan brusellozu insidansının, özellikle 2012'deki kitlesel hayvan aşılamalarıyla hayvan brusellozunun azalmasına bağlı olarak 2012'den 2015 yılına kadar düşüş gösterdiği ve en düşük seviye olan 5.3/100,000 kişiye indiği ancak 2016 yılından itibaren, yine muhtemelen hayvanlarda hastalığın kontrolünün yetersizliğinin bir sonucu olarak tekrar yükselmeye başladığı ve 2019'da, 2012 öncesi seviyelere ulaşarak 12.32/100,000 kişiye çıktığı görülmektedir.

2.4. Bulaş Yolları

Brusellozun bulaşması, hemen her zaman hayvan kaynaklarıyla direkt veya indirekt temasla olur; sığır, koyun, keçi ve domuzlar en önemli kaynaklardır. Hastalık, enfekte hayvan doku veya sekresyonlarının (kan, idrar, vajinal sekresyon, aborte fetus ve özellikle plasenta) konjunktivayla veya çizilmiş, hasarlanmış deriyle direkt temasıyla, enfekte hayvanların çiğ veya pastörize edilmemiş veya kaynatılmamış süt ve süt ürünlerinin ağızdan alınmasıyla, enfekte aerosollerin inhalasyonla alınmasıyla ve çiftçilerin, mezbaha çalışanlarının ve laboratuvar çalışanlarının mesleki olarak mikroorganizmayla teması yoluyla edinilebilir (20),(21).

Etteki bakteri miktarının az olması ve genel olarak etin pişirilerek tüketilmesi nedeniyle enfekte hayvan etleriyle bulaşma nadirdir. *Brucella* türleri ahırlarda, laboratuvarlarda ve mezbahalarda hava yoluyla da bulaşabilir. Hayvanlarda kullanılan canlı aşının yanlışlıkla insanlara inoküle edilmesiyle de bulaşmalar bildirilmektedir. RB-51 aşısı, subinhibitör konsantrasyonda RIF içeren besiyerinde yineleyen pasajlarla elde edilmiş bir *B. abortus* suşu içerdiğinden, bu yolla enfekte olan kişideki etkenin RIF'e dirençli olduğu bilinmelidir. İnsanlar arasında bulaşma nadir olmakla birlikte cinsel yolla, intrauterin, emzirmeyle, organ nakli ve kan transfüzyonuyla bulaşmalar bildirilmiştir. *Brucella* türleri çiğ süt içinde 2-6 hafta, kremada 4°C'de 6 hafta, dondurmada 30 gün, taze peynirde 15-100 gün yaşayabilirken, sütün pastörizasyonu veya kaynatılmasıyla ölür (22),(23).

2.5. Bakteriyolojik Özellikler

2.5.1. Bakterinin Türleri

Brucellaceae, *Proteobacteria* filumunun *Alphaproteobacteria* sınıfına ait *Rhizobiales* takımının bir üyesidir. *Rhizobiales'*in diğer üyeleri arasında insanlarda hastalıklara neden olan *Bartonella* (*Bartonellaceae* ailesi), *Afipia* (*Bradyrhyzobiaceae* ailesi) ve *Methylobacterium* ile *Rosemonas* (*Methylobacteriaceae* ailesi) yer alır (3),(24).

Brucella türleri içerisinde genomları birbirine oldukça benzeyen *B. melitensis, B. abortus, B. ovis, B. suis, B. canis* ve *B. neotomae* olmak üzere altı tür belirlenmiştir (25).

Deniz memelilerinden izole edilen *B. maris* henüz taksonomide yer bulmamıştır. *B. melitensis* üç biyotipe, *B. abortus* yedi biyotipe ve *B. suis* beş biyotipe sahipken, diğer türler için herhangi bir biyotip raporlanmamıştır (26). *B. ovis* ve *B. neotomae* hariç diğer türler insanlarda hastalığa neden olabilir ve en sık insanlardan izole edilen türler *B. melitensis* ile *B. abortus*'tur (27),(28).

İnsanlar üç temel *Brucella* türüyle enfekte olabilir, ancak dünya çapındaki vakaların çoğunda en yaygın ve patojenik olan *B. melitensis* sorumludur. Patojenite bakımından *B. suis, B. melitensis*'in ardından gelirken, *B. abortus* ise insanlarda daha hafif seyreden enfeksiyonlara neden olur (29).

2.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri

Brucella türleri, 0.5-0.7 μm çapında ve 0.6-1.5 μm uzunluğunda, küçük gram-negatif kokobasiller olarak tanımlanır (30),(31). *Brucella* türleri genelde tek başlarına, bazen ikili veya kısa zincirler halinde ya da küçük gruplar halinde bulunur. Yetersiz dekolorizasyon durumlarında *Brucella*'nın zaman zaman gram-pozitif olarak gözlemlenmesi, yanlış tanılara yol açabilir (32). Kapsül ve spor oluşturmayan, hareketsiz ve zorunlu aerobik özellikteki mikroorganizmalardır (30). Küçük boyutları nedeniyle, moleküler hareketler sonucunda bulundukları yerlerde titreşim gösterirler (Braunien hareketi) (33). Smooth (S) ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül görülebilir; ancak pasaj işlemleri ve Rough (R) koloni şekilleriyle bu kapsüller kaybolur. *Brucella* basilleri, boyalarla kolaylıkla boyanabilmektedir (34). Alkol ve aside karşı dirençli değillerdir ve ekzotoksin üretmezler (35). Ancak %0.5 asetik asit bulunan zayıf asitlerle dekolorizasyona karşı dayanıklıdırlar. Bu özellikleri, *Brucella* tanısında ayırıcı boya tekniklerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Brusella bakterileri, organizmadan yeni ayrıldıklarında besiyerinde yavaş bir şekilde ürer. Bu türlerin intrasellüler yapıda olmaları, beslenme mekanizmalarının karmaşık olmasına neden olur. Bu nedenle, ilk izolasyon aşamasında karmaşık besiyerlerinin tercih edilmesi gerekir (34). Kökenlerin üremesi için çeşitli amino asitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarıyla zengin karmaşık besiyerlerine ihtiyaç vardır. Kan ve serum ilavesi, üreme sürecini olumlu yönde etkiler. Brain-Heart infüzyon yarı katı besiyeri, karaciğer infüzyon agar, trypticase soy agar ve Brusella buyonu ile agarı, kullanılabilecek besiyerleri arasındadır. Optimal üreme sıcaklığı 37°C'dir (20-40°C arasında üreyebilirler) ve ideal pH aralığı 6.6-7.4'tür. Jelozda 48 saat sonunda 0.5 mm çapında, şeffaf, kabarık, konveks ve parlak yüzeyli S kolonileri meydana gelir. 4-5 gün sonra bu koloniler 2-3 mm büyüklüğe ulaşabilir. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, konveks, nemli ve parlak koloniler oluşur. Koloniler hem hemolizsiz hem de pigmentsizdir (36),(37).

Üremeleri aerobik koşullarda gerçekleşirken, *B. abortus* mikroaerofilik özellik gösterir. *B. abortus* ve *B. ovis'*in ilk izolasyonları için %5–10 CO2 içeren ortamlara ihtiyaç vardır. Birkaç pasajdan sonra bu bakteriler, CO2'siz normal aerobik ortamlarda üremeye uyum sağlar. Eski

kültürlerde 6–7 gün sonra R kolonileri mat bir görünüm alır. R koloni formları, yassı, daha büyük çapta, mat ve granüllü bir yüzeye sahiptir (38),(39).

Brucella spp. grubu bakteriler katalaz pozitiftir; ancak *B. ovis* ve *B. neotomae* dışındaki türler oksidaz pozitiftir (40). Karbonhidratlardan asit ve gaz üretmezler, ancak glikozu az miktarda kullanabilirler. Nitratları redükte etme yetenekleri vardır. Sütte hafif alkali bir reaksiyon oluştururlar. Jelatini eritmezler ve indol üretmezler.

Üreaz aktiviteleri değişkendir; *B. suis* 15-20 dakikada, *B. abortus* ise 2 saat sonra üreaz etkinliği göstererek besiyerinin rengini pembeye dönüştürür. *B. melitensis* ise saatler sonra veya olumsuz sonuçlar verir (36),(37). H2S miktarı ve üretim süresi arasında farklılıklar bulunur. *B. suis* en uzun süre (3–5 gün) ve en fazla H2S üretirken, *B. abortus* ortalama 2 gün süreyle ve *B. melitensis* ise en kısa (1 gün) süreyle ve en az miktarda H2S yapar.

Brucella'nın tür seviyesinde tanımlanması için gereken testler arasında, tiyonin ve bazik fuksin boyalarına duyarlılık, hızlı üre hidrolizi, H2S üretimi ve rutin test dilüsyonu (RTD) ile Tbilisi fajı ile lizisi yer alır. Boya duyarlılığı testi, hazırlanan salin süspansiyonun triptikaz soy agar veya kalp infüzyon agar üzerine 20 µg/mL konsantrasyonda boya ile sürülmesiyle gerçekleştirilir. *B. melitensis, B. suis* ve *B. abortus* kültürleri ile kontrol yapılmalıdır.

Üreaz aktivitesinin belirlenmesi, Christensen's üre agarına yoğun inokülasyon yapılıp oda sıcaklığında 5 dakika bekletilerek test edilir. Bu süre içinde *B. suis, B. canis* ve *B. melitensis* genellikle pozitif reaksiyon verirken, *B. abortus* ve *B. melitensis*'in 35-37ºC'de bir gece inkübasyona ihtiyacı vardır.

H2S üretimi, kalp infüzyon agarına inokülasyon yapıldıktan sonra kurşun asetat emdirilmiş şerit kullanılarak tespit edilir. Şeritler altı gün boyunca günlük olarak değiştirilir veya kararıncaya kadar okumalar yapılır; siyahlanma pozitif sonucu gösterir. RTD'da kullanılan Tbilisi fajı (ATCC 23448-B1) *B. abortus*'u lizise uğratırken, RTDx104 *B. suis* için kullanılır. RTD, fajın 10 kat seri dilüsyonu ile bilinen bir *B. abortus* kültürü üzerine damlatılarak inkübe edilmesi ile yapılır.

B. canis pürüzlü bir organizma olup akriflavin solüsyonunda aglütinasyon oluştururken; *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. abortus* düz yapılıdır ve aglütinasyon göstermez. Aglütinasyon testi için, distile su içinde 1/1000 nötral akriflavin çözeltisinde üreyen organizmaların küçük miktarları süspanse edilerek aglütinasyon araştırılır (41).

2.5.2.1.Antijenik Özellikler

Brucella türlerinin yüzey yapıları, diğer gram-negatif bakterilerde olduğu gibi, iç kısımda yer alan sitoplazmik membran, bu tabakayı çevreleyen dayanıklı peptidoglikan katmanı ve fosfolipid-lipopolisakkarit (LPS) ile dış membran proteinlerinden (OMP) oluşan dış membran (OM) yapısından oluşur. Ekzotoksin içermeyen bu bakterilerin hücre duvarındaki endotoksinler, enterik basillerin sahip olduğu biyolojik etkilere benzer bir etki gösterir (12),(27).

Brucella'nın en önemli virülans faktörleri, dış membranında bulunan lipopolisakkarit (LPS) ve dış membran proteinleri (OMP) olarak bilinir (8).

S tipi *Brucella* türlerinin LPS tabakasında A, M ve L olarak adlandırılan epitoplar bulunur. Bu epitoplar, majör antijenik yapılar olup *Brucella* suşlarının ayrımında önemli bir rol oynar. *B. abortus* suşları L antijenine sahipken, diğer suşlarda bu antijen bulunmaz. L antijeninin en belirgin özelliği, *B. abortus* suşlarının immün serumlarla aglütinasyonunu engellemesidir (42). *B. abortus* ve *B. suis* türlerinde A antijeninin yoğunluğu fazlayken, M antijeni daha az miktardadır. Buna karşılık, *B. melitensis*'te M antijeni baskın olup, A antijeni daha düşük seviyede bulunur. Oransal olarak değerlendirildiğinde, *B. abortus* ve *B. suis*'te A antijeninin M'ye oranı 20/1, *B. melitensis*'te ise bu oran 1/20 şeklindedir. Bu nedenle, serolojik yöntemlerle *B. melitensis* suşlarını *B. abortus* ve *B. suis* suşlarından ayırmak mümkünken, *B. abortus* ile *B. suis* arasında bu ayrımı yapmak zor olmaktadır (36).

Bu majör antijenlere ek olarak, bakterinin yapısında natif hapten (NH) ve B-polisakkarid (Poly-B) gibi yaklaşık 20 protein veya glikoprotein yapısında minör antijen bulunmaktadır. LPS antijenleri hücre yüzeyinde yer alırken, bu minör antijenik yapıların büyük bir kısmı hücre içinde bulunur.Bu minör antijenler, geç tip aşırı duyarlılık testlerinde deri üzerinde kullanılmaktadır. *Brucella* bakterilerinde, enterobakterlerin aksine dış membranda fosfatidil etanolamin yerine fosfatidil kolin daha yoğun bulunur. Bu durum, polimiksin gibi antibiyotiklerin *Brucella*'nın LPS tabakasına bağlanmasını engellediği için, bu bakterilerin bu tür antibiyotiklere karşı doğal bir direnç geliştirmesine neden olur (36).

2.6. Patogenez

Brucella türleri, makrofajların içinde yaşayan fakültatif intrasellüler bakteriler olup, retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerini enfekte eder ve bu hücrelerde endoplazmik retikulumda çoğalır. *Brucella,* hem fagositik hem de fagositik olmayan hücrelere girerek enfeksiyona neden olur. Bu bakteriler, diğer pek çok bakteriden farklıdır; ekzotoksin veya

endotoksin gibi klasik virulans faktörleri bulunmaz ve lipopolisakkaritlerinin patojenitesi özgündür. Ayrıca, nötrofillerin öldürme mekanizmalarına karşı direnç gösterir ve makrofajlar ile fagositler içinde programlanmış hücre ölümünü engelleyerek çoğalmaya devam ederler (7). İlk temastan sonra makrofaj ve monositler tarafından fagosite edilen bakteriler, bu hücreler içinde yaşamaya ve çoğalmaya devam edebilir. Fagosite edilen bakteriler dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf nodları ve böbreklere taşınır. Bakteri, bu organlarda granulom formasyonunu indükleyen proteinler salgılar (38),(39).

Bakteri mukozal bariyeri aştıktan sonra, submukozal dokularda bulunan fagositler tarafından fagosite edilir. *Brucella*, makrofajlara giriş sırasında spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içine alınır. Bu bağlanmada hücresel prion proteini (PrPc) ve A sınıfı çöpçü reseptörü (SR-A) gibi reseptörler, *Brucella* antijenlerini tanıyan yapılar olarak görev alır (43),(44). Makrofajlar ve nötrofiller, mikroorganizmaları fagositozla yakalar. Opsonize *Brucella*, kompleman ve Fc reseptörleri aracılığıyla makrofaj veya monositlerin içine alınırken, opsonize edilmemiş bakteriler, hücreye lipit kıvrımlar aracılığıyla giriş yapar (44),(45).

Brucella, fagosit hücresi tarafından içeri alındığında, çoğalabileceği belirli bir bölgeye yönlendirilir. Hücreye giren bakterilerin sadece %15-30'u lizozomla birleşmekten kurtularak, çoğalma sürecinin gerçekleştiği endoplazmik retikuluma ulaşır. Hücre içinde yoğun bir şekilde çoğalmasına rağmen, *Brucella*, hücre fonksiyonlarına veya yapısına herhangi bir zarar vermez (46).

Brucella türleri, fagosit içinde fagolizozom birleşimini engelleyerek öldürülmekten korunur; bu koruma mekanizmasının tam işleyişi henüz bilinmemektedir. Enfekte makrofajlar, TNFα salgılayarak otokrin ve parakrin yollarla enfeksiyonu kontrol altına almaya çalışır. Uyarılmış T hücreleri ve NK hücreler tarafından salınan IFNγ, makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırır. Makrofajların aktivasyonu, reaktif oksijen ve nitrojen bileşenlerinin üretimine, protein sentezinin inhibisyonuna, majör doku uyum kompleksi (MHC) tip II ifadesinin artışına ve apoptoza neden olabilir. İstirahat halindeki makrofajlar, hücre içi patojenleri etkili bir şekilde temizlemede yetersizken, aktive olmuş makrofajlar daha etkili bir şekilde patojenleri parçalayabilir.

Öldürülemeyen bakteriler hızla bölgesel lenf nodlarına geçer ve burada çoğaldıktan sonra hematojen yol ile retiküloendotelyal sistem (RES) organlarına yayılır. Bu organlarda intrasellüler üremeye devam ederler (47),(48).

Bakterilerin fagositik hücreler içinde hayatta kalmasında etkili olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır: Lizozomal enzimlere direnç gösterme, fagolizozom oluşumunu engelleme, adenin ve 5'-guanozin monofosfat üreterek nötrofillerin H_2O_2 üretimini inhibe etme ve süperoksit

dismutaz (SOD) enzimi yardımıyla reaktif oksijen moleküllerini etkisiz hale getirerek oksidatif yıkıma karşı direnç sağlama (49).

2.7. Klinik belirti ve bulgular

Kronik brusellozda ya primer enfeksiyonun yinelemesi (%5-15) ya da lokalize bir enfeksiyona ait semptom ve bulgular vardır; bir yıldan uzun süren klinik bulgular ve enfeksiyonun objektif kanıtları (yüksek antikor titreleri ve/veya kan veya dokudan *Brucella* spp. üretilmesi) söz konusudur. Akut bruselloz sırasında da ortaya çıkabilen lokalize enfeksiyonlarda, en sık sakroiliit, spondilit veya artrit şeklinde seyreden osteoartiküler (%2), epididimoorşit (%6) şeklinde seyreden genitoüriner (%2-20), bronşit/pnömoni şeklinde seyreden pulmoner (%7), hepatit şeklinde seyreden gastrointestinal (%3-6), menenjit şeklinde seyreden nörolojik (%2-7), endokardit şeklinde seyreden kardiyak (nadir), üveit şeklinde seyreden oküler ve döküntü şeklinde seyreden dermatolojik tutulumlar olabilir. Brusellozdan en sık ölüm nedeni enfektif endokarditir.

Akut ve kronik bruselloz dışında bazı hastalarda "uzamış konvalesan dönem" de gözlenebilir. Bu tablo, bruselloz tanısıyla tedavi kürünü tamamlamış ve antikor titreleri düşmüş, hatta kaybolmuş bir hastada, enfeksiyonun bazı semptomlarının, ateş gibi objektif bulgular olmaksızın devam etmesidir. Uzamış konvalesan dönemin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılmış psikolojik çalışmalarda bu kişilerde, genellikle bruselloz tanısından önce olmak üzere kişilik bozukluklarının daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Her durumda, bu tabloda antimikrobiyal tedavinin yararı gösterilmemiştir ve önerilmemektedir (50).

Gebede bruselloz spontan düşük veya bebeğe intrauterin bulaşma riski taşımaktadır. İnsan plasentasında eritritol bulunmamasına rağmen, özellikle erken trimesterlerde *Brucella* spp. bakteriyemisi olanlarda düşük görülebilir. Brusellozdaki düşük riskinin, diğer bakteriyemilerdeki düşük riskinden daha yüksek olup olmadığı bilinmemektedir. Her durumda gebede brusellozun hızla tespit edilerek tedavi edilmesi fetus için hayat kurtarıcı olabilir. Emzirmeyle anneden bebeğe bulaşma nadir de olsa bildirilmiştir (50),(51),(52),(53).

Akut brusellozda; ateş, hepatosplenomegali, yaygın lenfadenomegali ve lokal tutulum şeklinde fizik muayene bulguları olabilir. Bruselloz, ülkemizde endemik bir hastalık olması nedeniyle, uzamış ateşle başvuran hastaların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıkların en

başında gelmektedir. Brusellozlu hastaların kan sayımında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni gibi hematolojik anormallikler olabilir.

2.8. Relaps

Relaps, tedavi sonrasında re-enfeksiyon riski taşımayan hastalarda kan kültürlerinin pozitif çıkması ve bruselloza özgü klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla tanımlanır. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %5-15'inde, çoğunlukla 3-6 ay içerisinde relaps görülebilir (54).
En önemli nedenler şunlardır:
a) Antibiyotik direncinden kaynaklanan mikroorganizmaların hücre içinde hayatta kalması,
b) Granülomlar ve süpüratif odaklarda mikroorganizmaların tamamen yok edilememesi,
c) Hastanın yetersiz tedavi alması ve tedaviye uyum göstermemesi (55).

2.9. Komplikasyonlar

Brusella enfeksiyonları, akut sistemik belirtilerle birlikte veya bu belirtiler olmadan, spesifik organ tutulumlarıyla da kendini gösterebilir. Bu durum, lokalize bruselloz veya komplikasyon olarak bilinen organ veya sistem tutulumlarıdır (56).

2.9.1. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal şikayetler, bruselloz hastalarının yaklaşık %70'inde bulunmaktadır. Patolojik lezyonlar, Peyer plaklarının inflamasyonu ve intestinal mukozanın hiperemisi ile karakterizedir. *B. melitensis*'in neden olduğu kolit ve ileit vakaları da bildirilmiştir. Ayrıca, bruselloza bağlı gastrointestinal kanama meydana gelebilir (57).

2.9.2. Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

Bruselloz hastalığında karaciğer tutulumuna sık rastlanır. Akut bruselloz vakalarının %50'sinde karaciğer enzimlerinde hafif artışla birlikte hepatosplenomegali görülebilir. Bu durum genellikle granülomatöz ya da nonspesifik hepatit ile ilişkilidir. Ancak, brusellozda karaciğer ve dalağın etkilenmesi çoğunlukla hafif düzeyde olur ve uygun antimikrobiyal tedaviyle iyileşir.

Brusella türlerine bağlı olarak karaciğerdeki değişiklikler farklılık gösterir. *B. abortus* enfeksiyonunda, sarkoidozdan ayırt edilemeyen granülomlar oluşurken, *B. melitensis* enfeksiyonunda nekroz etrafında toplanan mononükleer hücre kümeleri gözlemlenir ve bu durum viral hepatit ile benzerlik taşır (57).

Brusellozda ortaya çıkan hepatit, uygun antimikrobiyal tedavi ile düzelir ve hepatit C veya alkolizm gibi başka bir neden yoksa, inflamasyon şiddetli olsa bile siroz gelişmez. Bununla birlikte*, B. melitensis* ve *B. suis* enfeksiyonlarında kronik süpüratif karaciğer apsesi vakaları da bildirilmiştir (5).

2.9.3. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Bruselloz olgularının %2'sinden azında endokardit gelişmesine karşın, bruselloza bağlı ölümlerin önemli bir kısmının sebebidir. Romatizmal kalp hastalıklarının ve *B. melitensis* enfeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelerde endokardit vakaları daha fazla görülmektedir (5). Aort kapağı, mitral kapağa göre daha sık tutulur. Hem doğal hem de protez kapaklarda enfeksiyon gelişebilir. Ayrıca, ventriküllerde, aortta ve diğer damarlar içinde mikotik anevrizmalar, perikardit ve miyokardit gibi komplikasyonlar da görülebilir (8).

2.9.4. Pulmoner Sistem Tutulumu

Brusellozda solunum sistemi nadiren etkilenir ve genellikle kontamine aerosol inhalasyonu veya kan yoluyla yayılır. Özellikle sağlık çalışanlarında öksürük, pürülan balgam ve nefes darlığı gibi belirtiler görülür. Bronkopnömoni, ARDS, akciğer apsesi, plevral effüzyon ve granülom gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Tanı, balgam kültürü ve serolojik testlerle konur (5),(8).

2.9.5. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Brusellozda genitoüriner sistem tutulumu %1-20 oranında görülür ve erkeklerde genellikle tek taraflı epididimo-orşit olarak ortaya çıkar. Prostatit, glomerülonefrit, interstisyel nefrit ve IgA nefropatisi rapor edilirken, piyelonefrit ve renal apse nadir görülür (58),(59).

Eritritol, hayvanların plasentasındaki Brusella türleri için başlıca enerji kaynağıdır, ancak insan plasentasında bulunmaz. Brusella, gebelikte insan koriyoamniyotik dokusunu enfekte ederek düşük, ölü doğum ve prematüre doğuma neden olabilir (5).

2.9.6. Göz ve Kulak Tutulumu

Bruselloz hastalarında üveit, kronik iridosiklit, endoftalmit, optik nörit, yuvarlak keratit ve multifokal koroidit gibi göz tutulumları bildirilmiştir. Üveitin, bağışıklık yanıtına bağlı olarak geliştiği ve steroid tedavisine iyi yanıt verdiği düşünülmektedir (31).

Brusellozda işitme kaybı gelişebilir. Bu kaybın, *Brucella* endotoksininin yol açtığı vasospazm veya enfeksiyona bağlı serebral inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle vestibülo-kochlear sinir tutulumuna bağlı sensorinöral işitme kaybı görülse de karma tip işitme kaybı da mümkündür. Tedavi genellikle işitme kaybını düzeltir, kalıcı sağırlık ise nadirdir. Ayrıca, tinnitus ve vertigo gibi belirtiler de sıkça rastlanır (7).

2.9.7. Deri Tutulumu

Deri lezyonları bruselloz vakalarının %5'inden daha azında görülür. Bu lezyonlar, döküntü, papül, ülser, apse, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülit gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkar ve tedavi ile iyileşir. Enfekte hayvanlarla teması olan veterinerlerde ise kontak dermatit daha sık görülmektedir (5).

2.9.8. Osteoartiküler Sistem Tutulumu

Osteoartiküler komplikasyonlar brusellozlu hastaların %10-85'inde görülmektedir ve bu oran yaş ile enfekte brusella türüne göre değişir. En sık *B. melitensis* sorumlu olup, *B. abortus* ve *B. suis* de bazı vakalarda etkilidir. Enfeksiyonun yayılması, mikroorganizmanın virulansı ile konak savunması arasındaki dengeye bağlıdır. *B. melitensis* kaynaklı vakalarda daha ağır belirtiler görülür; artrit, spondilit, sakroileit, osteomiyelit, tenosinovit ve bursit gibi komplikasyonlar ortaya çıkar. Büyük eklemlerde tutulum, küçük eklemlere göre daha yaygındır (5). Sakroileit genellikle tek taraflıdır ve gençlerde akut hastalık sırasında görülür,çocuklarda ise nadirdir. Sakroileitten sonra en sık görülen osteoartiküler tutulum periferik artrittir; bu durum akut brusellozlu hastaların %10-20'sinde, subakut veya kronik enfeksiyonu olanlarda ise %50-65 oranında görülür. En fazla diz ve ayak bileği eklemleri etkilenir. Spondilit, orta ve ileri yaş grubundaki kronik brusellozlu hastalarda %75 oranında lomber bölgede görülmektedir (60),(61),(62).

Brusellozda servikal ve dorsal vertebralar da etkilenebilir. Servikal tutulum nadir (%8) olsa da, ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Spinal brusellozun tüberkülozdan ayırt edilmesi önemlidir.

Ayrıca brusellar spondilit, piyojenik osteomiyelit, intervertebral disk herniasyonu, metastatik lezyonlar, plazmasitoma ve aktinomikoz gibi diğer vertebral hastalıklarla karışabilir (60).

2.9.9. Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Brusellozlu hastalarda depresyon yaygın bir şikayet olmasına rağmen, santral sinir sistemine doğrudan invazyon vakaların %5'inden azında görülmektedir. Nörolojik bulgular farklı klinik seyirlerde ortaya çıkabilir ve menenjit, meningoensefalit, miyelit, radikülonörit, serebellar ataksi, beyin veya spinal apse, intrakraniyal hipertansiyon, transvers miyelit ve Guillain-Barré sendromu gibi durumları içerebilir (5).

Nörobruselloz tanısı, klinik belirtiler gösteren hastalarda serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) aglütinasyon testinin pozitif çıkması, BOS glukozunun azalması, protein seviyesinin artması ve pleositoz bulunmasıyla konulur. Ayrıca, BOS kültüründe Brusella bakterileri de izole edilebilir (8).

2.9.10. Hematopoetik Sistem Tutulumu

Bruselloz seyrinde anemi ve lökopeni sık görülürken, trombositopeni, pansitopeni, bisitopeni, akut hemoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon daha nadirdir. Bu hematolojik anormallikler genellikle tedavi ile düzelir (63). *B. melitensis* enfeksiyonlarındaki hematolojik bulgular, *B. abortus* ve *B. suis* vakalarına göre daha yoğundur. Brusellozdaki hematolojik değişiklikler hemofagositoz, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi ve immün yıkım gibi etkenlerle ilişkilidir (5).

2.10. Tanı

Bruselloz tanısı, bakteri ile temasa dair öykü, mikrobiyolojik ve serolojik testler ile konur. Kesin tanı, mikroorganizmanın kan, kemik iliği, vücut sıvıları veya dokulardan izole edilmesiyle belirlenir (64). Brusellozda tam kan sayımında anemi (%26), lökopeni (%11-20), trombositopeni (%5-10), lökositoz (%9), karaciğer enzim yüksekliği (%40) görülebilir (65).
Kronik bruselloz vakalarında sedimantasyon seviyeleri genellikle orta düzeyde artış gösterir (66).

2.10.1. Bruselloz Tanısında İncelenen Örnekler

Brucella spp. kültürü açısından incelenen örnekler arasında en yaygın olarak kan ve kemik iliği bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, dalak ve karaciğer biyopsileri, apse, BOS, eklem, periton ve

perikard sıvıları ile idrar örnekleri de kullanılır. Serolojik testler için en sık serum örneği alınır (67).

2.10.2. Direkt Tanı Testleri

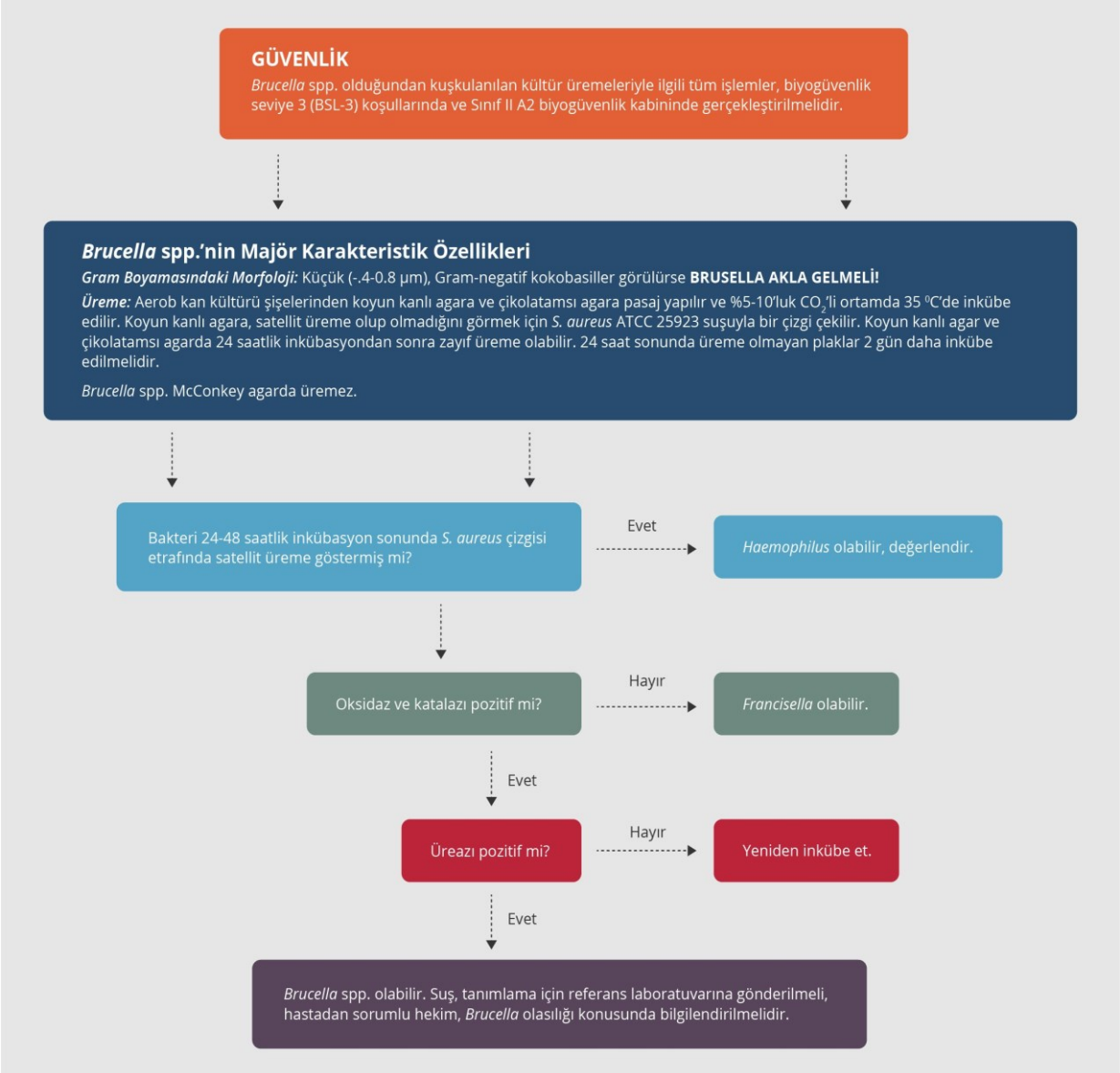
Bruselloza neden olan suşun izolasyonu, antijen veya nükleer materyalin moleküler tekniklerle belirlenmesine dayanır (67).

A. Gram Boyama: Brusella, Gram boyamada küçük, soluk boyanan gram-negatif kokobasil olarak görünür; yetersiz dekolorizasyonda bazen gram-pozitif olarak da tespit edilebilir (3). Materyalden yapılan Gram boyama, organizma sayısının düşük olmasından dolayı genellikle etkisizdir (68).

B. Kültür: Brusellozlu hastaların kanından, etkilenmiş dokularından veya kemik iliği örneğinden bakteri izole edilebilir. Tanıda kültür çok önemlidir ve altın standarttır; kan kültürü akut olguların %70'inde pozitiftir ve elde etmesi zor olmasına rağmen kemik iliği aspirasyonunun olguların yaklaşık %92'sinde pozitif olabileceği bildirilmektedir. Ancak *Brucella* spp.'nin üremesi zor ve yavaş olup primer örnekten üretilmesi 21 gün kadar uzun sürebilir. Kronik enfeksiyonu olanlarda kültürün pozitif olma olasılığı düşüktür (69). Kemik iliği kültürü, kan kültürüne göre daha çabuk sonuç verir ve özellikle antibiyotik almış hastalarda kan kültüründen daha duyarlıdır (70).

Bir çalışmada kemik iliği ve kan kültürünün duyarlıkları araştırılmış ve sırasıyla akut vakalarda %92.2'ye %54.7, kronik vakalarda ise %64.3'e %28.6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ortalama üreme süresi kemik iliği kültüründe 2.8 gün iken kan kültüründe 7.2 gündür (71).

Laboratuvarda örneklerle güvenli bir şekilde çalışılması ve bulaşmaların önüne geçilmesi için, bruselloz düşünülen hastalardan kültür için gönderilen örnekler konusunda laboratuvar mutlaka bilgilendirilmelidir. *Brucella* spp. otomatize kan kültürü sistemlerinde sıklıkla üç gün içinde üremektedir; mevcut kan kültürü sistemlerindeki beş günlük inkübasyon süresi, özellikle akut bruselloz olgularının kan kültürlerinde *Brucella* spp.'nin üremesi için de yeterlidir. Ancak hastalık semptomları uzun süredir devam edenlerde veya fokal enfeksiyonlarla başvuranlarda kan kültür şişelerinin inkübasyon süresinin iki haftaya uzatılması ve inkübasyon süresi sonunda bir pasaj yapılarak üreme olup olmadığının kontrol edilmesi gerekebilir. Kültürde uygun koloni morfolojisinde gram-negatif, oksidaz-pozitif, üreaz-pozitif kokobasiller ürediğinde *Brucella* akla gelmeli ve ileri tiplendirme yapılmalıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Olası *Brucella* spp. tanımlanması için akış şeması.

Brucella spp.'nin tanımlanması ve tiplendirilmesinde klasik olarak biyokimyasal testler (boya duyarlılıkları, H_2S üretimi ve üreaz aktivitesi), faj lizisi, antiserum aglütinasyonu ve moleküler teknikler kullanılmaktadır (72),(73),(74).

Mevcut ticari biyokimyasal tanımlama sistemleri yeterli değildir; *Brucella* spp. yanlışlıkla yakın türler olan *Ochrobactrum anthropi* veya *Ochrobactrum intermedium* veya *Haemophilus influenza*, *Bergeyella zoohelcum*, *Bordetella bronchiseptica* veya *Psychrobacter phenylpyruvicus* şeklinde tanımlanarak laboratuvardan edinilmiş enfeksiyonlar dahil ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle bu sistemlerin *Brucella* spp. tanımlamasında kullanımı önerilmemektedir. Son yıllarda mikroorganizmaların tanımlanmasında sıklıkla kullanılan MALDI-TOF MS, *Brucella* spp. tanımlamasında da hızlı, ekonomik ve güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (75).

2.10.3. Moleküler Testler

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): Yüksek derecede duyarlı ve özgül (sırasıyla %93-100 ve %95-100) olan polimeraz zincir reaksiyonu hızlı sonuç vermesi, materyal olarak her doku ve sıvıda uygulanabilmesi, tür ile biyotip ayrımını yapabilmesi nedeniyle özellikle nörobruselloz ve sınırlı kalmış bruselloz gibi komplikasyonları bulunan hastalarda yararlı bir tetkiktir (76),(77).

Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP): Türe özel RFLP, genusun üyelerini ayırmak amacıyla kullanılan bir moleküler testtir (8).

Multipleks PZR ve Real-Time PZR: Çeşitli biyolojik ajanlara spesifik primer setleriyle hazırlanan bir kokteyl, tek tüpte uygulanabilir. *Leptospira* spp. ve *Brucella* spp. için geliştirilen mPZR testi %100 hassasiyet ve %93 özgüllük göstermiştir (64).

2001'de bruselloz tanısı için real-time PZR geliştirilmiştir. Bu teknik, *Brucella*'yı hızlı tanımlar. FRET probları, yeni amplikonlarla hibridize olarak spesifikliği artırır. Jel elektroforez ve DNA dizilemeye gerek yoktur. (64),(78).

2.10.4. İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler)

Serolojik tetkikler, brusellozda kolaylık ve çabuk sonuçlanma açısından yararlı tanı yöntemleridir. Kronik hastalarda duyarlıkları düşüktür ve endemik bölgelerde sınırdaki sonuçların yorumlanmaları güçlük arz edebilir. Sonuçlar, kültür veya başka serolojik tetkiklerle doğrulanmalıdır (70).

A-Hızlı Aglütinasyon Testleri: Bu testlerde bakterinin konsantrasyonu net değildir. Pozitif sonuçların serum tüp aglütinasyon testi ile teyit edilmesi gerekir (67).

1-Rose Bengal (RB)

Serolojik tetkiklerden Rose Bengal testi, Rose Bengal boyası ile renklendirilmiş *B. abortus* antijeni süspansiyonu ile serum antikorlarının lamda gerçekleşen aglütinasyon reaksiyonudur (79). Testin duyarlığı yüksektir ve hastalığın evresiyle değişmemektedir. Duyarlık bir çalışmada %92.9, bir başkasında %100 olarak bulunmuştur. Ancak tetkikin özgüllüğü düşük olduğu için pozitif sonuçların, duyarlığı daha yüksek başka bir tetkikle doğrulanması gereklidir (80),(81).

2-Lam Aglütinasyon Testi (Spot Test)

Tam kan ile yapılan lam aglütinasyon testidir ve özellikle toplu taramalarda parmaktan alınan kan örnekleriyle uygulanır. RB ve ST sonuçları pozitif çıktığında, sonuçlar tüp aglütinasyon testi ile doğrulanmalıdır. Bu iki test yalnızca tarama amaçlıdır (82).

3-Mikroaglütinasyon Testi

Kısa inkübasyon süresi ve az miktarda antijen gerektiren bir testtir.

B- Tüp Aglütinasyon Testleri

1-Serum Tüp Aglütinasyon Testi (Wright Testi): Dünyada en çok kullanılan brusella tanı tetkiki, serum (Wright) aglütinasyon testidir. Kliniği brusella enfeksiyonu ile uyumlu olan vakalarda 1:160'lık titreler, brusellozu gösterir. Endemik bölgeler için önerildiği gibi, bu eşik değerinin 1:320'ye yükseltilmesi, testin özgüllüğünü artırmaktadır (83).

Test, hastalığın erken evresinde ve aglütinasyonun düşük dilüsyonlarda -özellikle yüksek titredeki serum antikorları ile baskılanması durumunda (prozon fenomeni) ve blokan antikorların varlığında yalancı negatif sonuç verebilir. Test, toplam aglütininlerin (IgG, IgM ve IgA) miktarını ölçtüğü ve yüksek IgM titreleriyle aglütinasyon daha belirgin hale geleceği için, brusellozun akut döneminde daha yararlıdır. Serum aglütinasyon testi, brusellanın esas antijeni olan düz lipopolisakkaride karşı gelişen antikorları saptar. Bu antikorlar hastanın iyileşmesinden sonra da serumda sebat eder; dolayısıyla bu tetkikin tanıda ve iyileşme ölçütü olarak kullanılması doğru değildir (79).

Serum aglütinasyon testi ile *B. canis* enfeksiyonları saptanamaz. *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O116 ve O157, *Salmonella urbana, Yersinia enterocolitica* O:9, *Vibrio cholerae* O-1, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Afipia clevelandensis*'e karşı gelişen IgM doğasındaki antikorlarla oluşan çapraz reaksiyon nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar alınabilir (84).

2-Diamino 6,9 Etoxy Acridin (Rivanol) veya 2-Mercapto Ethanol'lü Aglütinasyon Testi: Klasik STA testinin, hasta serumunun 2-Mercapto Etanol veya Rivanol ile işlenerek yapılan bir versiyonudur. Bu yöntem, serumdaki IgM antikorlarının polipeptit zincirlerini kırarak aglütinasyon yeteneğini ortadan kaldırır. Sonuç olarak yalnızca IgG antikorlarının titresi ölçülür. Titrenin yüksekliği ve STA testine yakınlığı, reaktivasyon riskinin arttığını gösterir (85),(86).

3-Coombs Testi

Klinik bruselloz belirtileri olan hastalarda aglütinasyon testlerinin olumsuz sonuç vermesi yaygındır. Bu durum, antikorların antijenlere bağlanmasına rağmen aglütinasyonun gerçekleşmemesiyle ilgilidir. İnkomplet veya blokan antikorlar, antijen-antikor birleşmesini sağlar fakat aglütinasyonu engeller. Bu antikorlar, Coombs serumu (antihuman globülin) ile tespit edilir; Coombs reaktifi, antikorlar arasında köprü kurarak gerçek seropozitifliği ortaya çıkarır. Bu test, düşük titrede antikor taşıyan veya negatif sonuç veren kronik vakaların tanısında önemlidir. Hastalığın erken ve geç dönemlerinde yüksek antikor titreli serumlarda, prozon olayı ve diğer bloke edici mekanizmalar nedeniyle yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Prozon olayı, blokan antikorlardan veya antijen ile antikorun eşit miktarda bulunmamasından kaynaklanabilir. Yüksek titrede antikor bulunan serumlarda, aglütinasyon düşük seyreltme oranlarında gizlenebilir. Ancak, serumların yeterli derecede seyretilmesiyle prozon olayı önlenebilir.(8).

C. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT): Bu test, antijen-antikor komplekslerine bağlanan ve onları yok eden kompleman sisteminin özelliklerine dayanır. KFT, bruselloz tanısında en sensitif ve spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olarak doğrulama testi olarak kabul edilir. STA testi sonuçlarının yetersiz olduğu veya negatif çıktığı inkübasyon dönemi, geç kronik aşama veya aşılamalarda KFT önemli bir tanı aracı olarak kullanılır (68).

D. İmmünofluoresan Test (IFT): Konvansiyonel metodlarla karşılaştırıldığında, farklı antikor sınıflarını tespit etmede kullanılır (67).

E. Radioimmunoassay (RIA): İmmünglobülin gruplarını ayrı ayrı tespit edebilmesi, akut ve kronik olguları ayırt etmeyi sağlar. Test son derece duyarlıdır, ancak RIA karmaşık ve radyasyon riski taşıdığı için yaygın kullanılmamaktadır (67).

F. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Bu test, antijen-antikor ilişkisini antijen veya antikora bağlı bir enzim ve uygun bir substrat aracılığıyla meydana gelen renk değişimini izleyerek değerlendirir (87).

ELISA, tüm bakterilere, çözünür antijenlere (örneğin; S-LPS veya doğal hapten polisakkaridi) ve hücre ekstraktlarına (dış membran, sitoplazmik proteinler) karşı anti-Brusella antikorlarını tespit etmekte etkilidir. Bruselloz tanısında immünglobülin sınıflarının profilini sunan hızlı, yüksek duyarlılıklı, özgül ve güvenilir bir yöntemdir. Diğer testlerin yerini alabilir ve sensitivitesi RIA ve IFT ile eşdeğerdir.

"Competitive Enzyme Immunoassay (CELISA)" testi, son zamanlarda geliştirilmiş olup özgüllüğü %96.5-100, duyarlılığı ise %94.8-100 arasındadır. Bu test, SLPS'nin O-polisakkaritlerine karşı oluşan özgül M antikorlarını tespit eder ve M antikorları çapraz reaksiyon yapan antikorlarla rekabet eder.

İnsan kanındaki Brusella antijenleri, sandwich ELISA ile doğrudan saptanabilir; kan kültürü pozitif hastalarda spesifisitesi %99.5, sensitivitesi %100'dür. ELISA, duyarlılık ve özgüllük bakımından birçok testten üstündür, ancak yüksek maliyeti dezavantajdır.

2.10. Tedavi

Bruselloz, hücre içine yerleşebilen bir patojen olması nedeniyle, yinelemeleri ve kronikleşmeyi önlemek amacıyla uzun süreli ve kombinasyon tedavisi gerektirir. Kullanılacak ajanlardan birinin hücre içine geçişinin iyi olması önemlidir. Tedavi kombinasyonlarında kullanılabilen antibiyotikler tetrasiklin (TET), DOX, STREP, RIF, GEN, TMP-SMX ve siprofloksasin (CIP)'nden oluşur.. Doksisiklin, hücre içine iyi geçebilmesi ve hücre içi bakterilere güçlü etkisi nedeniyle tedavinin temelini oluşturur. Rifampisin+DOX kombinasyonunun, oral bir rejim olması nedeniyle uygulama kolaylığı vardır ve bu nedenle WHO tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir; ancak klinik araştırmalarda bu tedavi rejimiyle relaps riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmektedir. Doksisiklin-aminoglikozid kombinasyonunda (ilk üç hafta STREP veya ilk bir hafta GEN şeklinde) ise relaps riskinin daha düşük olabileceği rapor edilmiştir. Fokal komplikasyon olmayan hastalıkta tedavi süresi altı haftayken, fokal tutulum olan kişilerde tedavi süresi 3-6 aya kadar uzatılabilir (88).

Trimetoprim-sulfametoksazol, bruselloz tedavisinde gerek 2'li gerekse 3'lü kombinasyonlarda yaygın kullanılan ilaçlardan biridir (90). TMP-SMX+RIF kombinasyonu özellikle pediatrik veya gebe hastalarda kullanılmıştır. Trimetoprim-sulfametoksazol (8 mg/kg/gün TMP dozu olacak şekilde) + RIF'le, TMP-SMX+DOX kombinasyonlarını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, TMP-SMX+DOX kombinasyonuyla tedavi başarısının daha yüksek olduğu görülmüştür (89).

Trimetoprim-sulfametoksazol özellikle komplike bruselloz olgularında olmak üzere birçok ülkede 3'lü kombinasyonlar içinde yaygın olarak kullanılmakta ve %90 civarı tedavi başarısı olduğu belirtilmektedir. Ancak komplike brusellozda TMP-SMX içeren 3'lü rejimleri önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bazı yazarlar, WHO tarafından önerilen DOX-RIF rejimindeki yüksek relaps riski göz önüne alındığında, TMP-SMX'in bu rejime eklenebileceğini düşünmektedir (84).

Bazı *in vitro* çalışmalarda azitromisin (AZM)'in de *Brucella* spp.'ye etkili olabileceği bildirilmiştir (91). Bir hayvan çalışmasında, profilaktik AZM'nin hem düşük hem de yüksek düzey *B. melitensis*'e maruz bırakılan farelerde etkili olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel bir klinik çalışmada, AZM-GEN kombinasyonuyla 10 hastanın dördü başarıyla tedavi edilirken, üçünde relaps, ikisinde tedavi başarısızlığı görülmüş, birinde ise istenmeyen etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapılması gerekmiştir.Ancak kısa süre önce yapılmış bir *in vitro* çalışmada Bosna-Hersek'te izole edilmiş 108 *B. melitensis* suşunun >%90'ında AZM direnci belirlendiği bildirilmiştir (92),(93),(94).

Yine ülkemizde yapılmış bir *in vitro* çalışmada AZM'nin *B. melitensis* suşlarına karşı etkinliğinin sınırlı olduğu ve test edilen 73 suşun %50'sinde direnç belirlendiği bildirilmiştir (95).

2.10.1. Bruselloz Tedavisinde Kullanılan Antibiyotikler:

2.10.1.1. Tetrasiklinler

Brusella türlerine karşı güçlü in vitro aktivite gösterirler. Tetrasiklinler, düşük MİK değeri, yüksek etkinlik ve iyi intrasellüler penetrasyon nedeniyle tedavide ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Bakteriyostatik etki gösterirler. Tetrasiklinler, bakteri hücresindeki ribozomal 30S alt birimine bağlanarak aminoasıl-tRNA'nın mRNA-ribozom kompleksine bağlanmasını engeller. Bu, peptid zincirine yeni aminoasit eklenmesini durdurarak protein sentezini engeller. Doksisiklin, yüksek yağ çözünürlüğü, günde iki doz kolaylığı, kan-beyin bariyerini en iyi geçişi

ve lökositlere daha fazla nüfuz etmesi nedeniyle tercih edilir. Gebelerde ve dişleri boyama riski nedeniyle sekiz yaş altındaki çocuklarda kullanılmaz (8).

2.10.1.2. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, brusella bakterilerine karşı orta derecede aktivite gösterir. Protein sentezini inhibe ederek etki ederler. Brusella için bakterisidal etkili, düşük spontan direnç oranına sahip ve en fazla araştırılan aminoglikozit streptomisindir (96).

Streptomisinin 3 hafta kullanımı önerilmesine rağmen, 2 haftadan uzun kullanımının nüks oranını azaltmadığı ve işitme kaybı riskini artırdığı bildirilmiştir (97).

Brusella için bakterisidal etki gösterir. Sekiz yaş altındaki çocuklar, tetrasiklini tolere edemeyenler ve gebelerde (son trimester hariç) tercih edilir. Tek başına kullanıldığında %40-50 nüks oranı görüldüğünden kombinasyon halinde kullanılmalıdır (98).

2.10.1.3. Trimetoprim/Sulfametoksazol (TMP-SMZ)

Brusella tedavisinde bakterisidal etkili bu ilaç, sekiz yaş altı çocuklar, tetrasiklin intoleransı olanlar ve gebelerde (son trimester hariç) tercih edilir. Tek başına kullanıldığında %40-50 nüks oranı nedeniyle kombinasyonla uygulanmalıdır (99).

2.10.1.4. Rifampisin

Rifampisin, DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eder ve polimorfonükleer lökositler ile makrofajlara iyi penetre olur. Brusellozda yüksek relaps riski nedeniyle tek başına değil, doksisiklin veya TMP-SMZ ile kombine kullanılır. Gebeler ve çocuklarda kullanılabilir (96).

2.10.1.5. Fluorokinolonlar

Son zamanlarda bruselloz tedavisinde kinolonlar öne çıkmıştır. DNA girazını inhibe eder, iyi intrasellüler penetrasyon ve bakterisidal etki gösterirler (100).

Ofloksasin ve siprofloksasin, bruselloz tedavisinde en etkili kinolonlardandır. İn vitro çalışmalar fluorokinolonların brusella bakterilerine etkili olduğunu göstermiştir, ancak monoterapide yüksek relaps oranı nedeniyle başka bir ajanla kombine edilmelidir (5).

2.10.1.6. Sefalosporinler

Seftriakson, brusella tedavisinde en etkili sefalosporin olup, gebelerde ve nörobrusellozda kombine tedavide tercih edilir (8).

Tablo 3'te, kanıt olması halinde rehberdeki analizlerle elde edilen sonuçlara göre, kanıt olmayan durumlarda ise rehber grubunda yer alan uzmanların önerisiyle yapılmış bruselloz tedavi önerileri sunulmuştur.

Tablo 3. Bruselloz olgularında tedavi önerileri.

Tedavi Kombinasyonları	Süre	Açıklama
Komplike Olmayan Bruselloz		
Birinci Seçenek Tedavi Önerileri		
DOX tablet 200 mg/gün, 2 dozda, oral + GEN (5 mg/kg/gün), tek dozda, İM/İV	6 hafta 5-7 gün	Tedavi başarısızlığı, relaps ve yan etki gelişimi açısından DOX + STREP kombinasyonu ile benzer etkiye sahiptir.
DOX tablet 200 mg/gün, 2 dozda, oral + STREP 1 gr/gün, tek dozda İM	6 hafta 14-21 gün	DOX+RIF kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda tedavi başarısızlığı ve relaps ile ilişkili bulunmuştur.
Alternatif Tedavi Önerileri (Birinci Seçenek Tedavi Ajanları Kullanılamadığı Durumlarda)		
DOX tablet 200 mg/gün, 2 dozda, oral + RIF kapsül 600-900 mg/gün, tek dozda, oral	6 hafta 6 hafta	Meta-analizine dahil edilen farklı çalışmalarda, RIF 600/900/1200 mg gibi sabit dozlar ya da 15 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır.
RIF kapsül 600-900 mg/gün, tek dozda, oral, veya DOX tablet 200 mg/gün, 2 dozda, oral + CIP 1000 mg/gün, 2 dozda, oral veya OFX 400 mg/gün, 2 dozda, oral	6 hafta 6 hafta 6 hafta	-Diğer kombinasyonlar herhangi bir nedenle kullanılamadığında alternatif seçenek olarak düşünülmelidir. -Meta-analizine dahil edilen çalışmalarda OFX (400 veya 800 mg/gün), CIP (15 mg/kg/gün veya 1 g/gün), LEV (500 mg/gün) gibi farklı kinolonlar ve dozlar kullanılmıştır. -Meta-analizine dahil edilen çalışmaların biri dışında hepsinde kinolonlarla RIF kombinasyonu kullanılmış, birinde ise RIF-DOX, RIF-kinolon ve DOXkinolon rejimleri karşılaştırılmış ve üç rejim arasında tedavi başarısı açısından fark olmadığı bildirilmiştir (228).
***Brucella* spp.'ye Bağlı Spondilodiskit**		
Birinci Seçenek Tedavi Önerileri		
DOX tablet 200 mg/gün, 2 dozda, oral + RIF kapsül 600-900 mg/gün, tek doz, oral + STREP 1 gr/gün, tek dozda, İM veya GEN 5 mg/kg, tek dozda, İM/İV	≥3 ay ≥3 ay 3 hafta 2-3 hafta	* TMP-SMX, STREP veya GEN kesildikten sonra üçüncü ajan olarak belirtilen toplam tedavi sürelerinin sonuna kadar eklenebilir.
Alternatif Tedavi Önerileri		
DOX tablet 200 mg/gün, 2 dozda, oral + RIF kapsül 600-900 mg/gün, tek doz, oral + CIP 1000 mg/gün, 2 dozda, oral veya TMP-SMX, 10 mg/kg (TMP), 2 dozda, oral	≥3 ay ≥3 ay ≥3 ay ≥3 ay	Önerilen tedavinin *Brucella* spp. spondilodiskiti tedavisindeki yeri konusunda yeterli kanıt olmamakla birlikte komplike olmayan brusellozdaki çalışmalar ve yazarların uzman görüşüne dayanılarak önerilmiştir.
***Brucella* spp.'ye Bağlı Enfektif Endokardit**		
	Doğal Kapak / Yapay Kapak	Endokardit nedeniyle ameliyat edilerek yapay kapak takılmış hastalarda, ameliyatta alınan dokularda *Brucella* spp. üremesi olursa veya ameliyat
DOX tablet 200 mg/gün, tek dozda, oral +	3-6 ay / >6 ay	sırasında kapak çevresinde apse bulunursa tedavi yapay kapak için önerilen süre olacak şekilde verilir, kapak kültüründe üreme olmazsa,
RIF kapsül 900 mg/gün, 3 dozda, oral +	3-6 ay / >6 ay	tedavinin başlangıcından itibaren hesaplanmak üzere, yapay kapak İE'si için eksik kalan süre tamamlanır.
STREP 1 g, İM veya GEN 5 mg/kg, İM/İV, veya TMP-SMX, 10 mg/kg (TMP), 2 dozda, oral	3 hafta / 3 hafta 3-6 ay / >6 ay	STREP veya GEN kullanılan hastalarda, akut böbrek yetmezliği açısından dikkatli olunmalı, ek nefrotoksik ajan kullanımından kaçınılmalıdır. TMP-SMX, STREP veya GEN kullanılamayan hastalarda tedavinin başından itibaren, kullanılabilen hastalardaysa bu ajanlar kesildikten sonra 3. ajan olarak belirtilen toplam tedavi sürelerinin sonuna kadar eklenebilir.

2.10.2. Korunma ve Kontrol

2.10.2.1. Hayvan Brusellozunun Kontrolü ve Önlenmesi

Hayvan brusellozunun kontrolü ve önlenmesi, genel olarak duyarlı hayvanların aşılanması ve enfekte hayvanların taranarak kesilmesi şeklinde sağlanır. Bir bölgede hayvanlarda hastalığın prevalansı >%5 ise tüm hayvanların (genç ve erişkin) kitlesel olarak aşılanması, %1-5 arasındaysa genç hayvanların aşılanması ve tarama/kesme uygulamalarının bir arada kullanılması, <%1 olması halindeyse tarama/kesme şeklinde bir program uygulanması gerekir. Bu yaklaşımlara ek olarak enfeksiyon yayılımını engelleyecek genel hijyen kurallarına uyumun artırılması ve hayvan hareketlerinin kontrolü de sıklıkla gerekir.

Ülkemizde 2011 yılında yapılmış bir çalışmada sürülerde seropozitiflik oranlarının sığırlar için %6.9, koyunlar içinse %30 olarak belirlenmesiyle 1 Ocak 2012 tarihinden itibaren hayvan brusellozunun önlenmesinde subkutan aşılama durdurularak konjunktival canlı, atenüe *B. melitensis* Rev-1 ve canlı, atenüe *B. abortus* S-19 aşılarıyla kitlesel aşılamaya geçilmiştir. Bu uygulamayla sürü prevalansında önemli azalma görülmüş ve ortalama %12.3'e düşmüştür. Bu kitlesel aşılamaların prevalansın %5'in altına düşmesine kadar devam etmesi planlanmaktadır (101).

2.10.2.2. İnsan Brusellozunun Önlenmesi

İnsan brusellozunun önlenebilmesi için çiftlik hayvanlarında hastalığın kontrol altına alınması en önemli basamaktır. İkinci önlem çiğ süt/süt ürünlerinin tüketilmemesi ve tüm sütlerin pastörizasyonudur. *Brucella* spp., WHO Risk Grubu 3 patojendir; çalışan kişi için riskliyken, toplum için risk teşkil etmeyen mikroorganizma grubunda yer alır. Ancak laboratuvar ortamından en kolay bulaşan patojenlerdendir. Klinik örneklerde bulunan bakterilerin sayısı bulaşmada önemlidir; kan ve biyopsi örneklerinde, testi çalışan kişiye önemli risk oluşturacak sayıda bakteri nadiren bulunur, ama yine de tüm kan ve biyopsi örnekleri en az "Biyogüvenlik Seviye 2" (BSL-2) koşullarında çalışılmalıdır. *Brucella* spp.'nin üretilmiş olduğu besiyerlerindeyse tehlikeli sayıda mikroorganizma bulunduğu için çok daha ciddi önlemler alınmalıdır. Bu aşamada BSL-3 ortamlar ve uygulamalar gereklidir. Ek olarak, *Brucella* spp. CDC'nin biyolojik silah amacıyla kullanılabilecek potansiyel ajanlar listesinde A kategorisinde yer almaktadır. Klinik laboratuvarlarda uygun güvenlik önlemlerinin alınması ve mezbaha gibi yerlerde uygun koruyucu giysilerin kullanılması alınabilecek diğer önlemlerdir. İnsanda kullanılabilecek bir aşı henüz bulunmamaktadır (102).

2.10.3. Temas Sonrası Profilaksi

Etik sebepler, *Brucella* temasına neden olan olayların çeşitliliği, gerçek riskin tanımlanmasının güçlüğü, her salgında az sayıda kişinin bulunması nedeniyle, riskli çalışanlarda, temas sonrası profilaksinin etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak anekdotal veriler, temas sonrası profilaksinin, klinik hastalık gelişme riskini azaltabileceğini göstermektedir (103).

2.10.4. Bruselloz Olan Hayvanla veya Ürünleriyle Temas

Hasta bruselloz semptomları açısından bilgilendirilir ve izlenir; insan brusellozu semptomları olması halinde uygun örnekler alınarak test yapılır.

2.10.5. Hayvan Aşısıyla Temas

Hayvanlarda kullanılan *Brucella* aşıları canlı bakteri içerir ve temas halinde hastalığı bulaştırma riski taşır. Bu aşıları uygulayan veterinerlerde kazayla inokülasyon sık görülmektedir. Aşı olarak sığırlarda *B. abortus* 19 veya RB51 suşu, koyun ve keçilerde ise *B. melitensis* Rev 1 suşu kullanılmaktadır. Bu aşıların kazayla inokülasyonunda bruselloz bulaşma riski, özellikle miktar azsa çok yüksek değildir, ancak potansiyel bulaşma riski nedeniyle bu şekilde teması olan kişilere de hızla temas sonrası profilaksi (PEP) başlanmalıdır. RB51 suşu RIF'e dirençli olduğu için PEP'te bu ilaç kullanılmamalıdır (104). Bu durumda PEP olarak DOX 2X100 mg/gün,TMP-SMX 160/800 tb 2X1/gün, 21 gün kullanılabilir (105). Dünya Sağlık Örgütü, DOX'u tek başına 42 gün önermektedir (106).

Bu aşıların göze sıçraması halinde (konjunktival inokülasyon) bruselloz bulaşma riski daha yüksektir. Bu nedenle bu tür temaslarda lokal göz bakımı ve bir veya iki ilaçla 6 haftalık tam tedavi önerilmektedir. *Brucella* RB51 suşu, hayvanlarda süte geçebilmesi nedeniyle insanlara bu yolla da bulaşarak enfeksiyonlara neden olabilmektedir. RB51 enfeksiyonunu tespit etmek için mevcut bir serolojik test yoktur. Aşıyla temas etmiş semptomatik bireyler için kan kültürü önerilir (107).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olup etik kurul onayı almıştır.
(25.06.2024 tarih, sayı: 2635309) (Ek-1). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 1999-2023 yılları arasında bruselloz hastalık tanısı ile izlenen 1 – 216 ay arası 60 çocuk hasta alındı.

Araştırmaya alınan hastaların doğum tarihleri, hastaneye başvuru tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, çiğ süt ve süt ürünü kullanımı, hastanın tüm belirtileri ve özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, hastanın aldığı tedaviler, tedavi komplikasyonları verileri hasta dosyalarından incelenerek kaydedildi. Tüm olgularda tanı; klinik belirti ve bulguların varlığında STA'nın pozitif (≥1/160) olması ve/veya pozitif kan kültürü ile konulmuştur.

Tam kan sayımı için 1-2 mL kan EDTA'lı tüpe alındı ve sonuçlar okundu.

Serum tüp aglütinasyon testinde serum dilüsyonları için 7 ve kontrol için 1 tüp kullanıldı. İlk tüpe 0.9 ml, diğer tüplere 0.5 mL serum fizyolojik (SF) kondu. İlk tüpe 0.1 mL hasta serumu ilave edildi. 2-3 kez karıştırıldıktan sonra 0.5 mL 2. tüpe aktarıldı. 2. tüpten 3. tüpe ve aynı şekilde sondan bir önceki tüpe kadar 0.5 mL aktarma işlemleri yapıldı. Bu tüpten 0.5 mL dışarı atıldı.8. kontrol tüpüne 0.5 mL SF kondu. Hasta serumunun **1/10 - 1/640** arası dilüsyonları elde edildi. Daha sonra tüm tüplere 0.5 mL antijen dağıtıldı. Antijen ilavesinden sonraki son dilüsyonlar **1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280** olarak değişti. Tüpler çalkalanarak karıştırıldı. 37ºC'de bir gece inkübe edildi. Sonuçlar değerlendirilmeden önce kontrol tüpünün aglütinasyon verip vermediğine bakıldı. Sonra diğer tüpler aglütinaskop altında değerlendirildi.

Eritrosit sedimantasyon hızı için içerisinde %3.8'lik sodyum sitrattan 0.2 mL bulunan plastik bir tüpe 0.8 mL venöz kan eklendi ve karıştırıldı. 2.5 mm çapında 150 mm boyundaki cam sedimantasyon pipetine çekildi. Altmışıncı dakikadaki çökme düzeyleri işaretli kısımdan okunarak çökme hızı saptandı. CRP nephelometric metodla Delta Nephelometer cihazı ile çalışıldı.

Kan kültürü için 3 mL hemokültür şişelerine inoküle edildi ve BACTEC otomatize kan kültür sistemine yerleştirildi. AST ve ALT ölçümleri Roche/Hitachi Modular cihazı kullanılarak yapıldı.

İstatiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında bilgisayara aktarıldı. İstatistiksel analizlerde tüm sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro Wilk testi" ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama ± standart sapma ile normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (en küçük değer/minimum - en büyük değer/maksimum) ile ifade edilirken, kategorik veriler sayı (%) kullanılarak tanımlandı. Gruplar arasında kategorik veriler beklenen değer kuralına uygun olarak Pearson ki-kare veya Fisher'in Kesin Testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin iki grup arasındaki karşılaştırılması "Bağımsız gruplarda T Testi (Student's T testi)" ile ikiden fazla gruplar arasındaki karşılaştırılması ise "Tek yönlü Varyans Analizi (ANOVA)" ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup karşılaştırması "Mann-Whitney U Testi" ile ve ikiden fazla grup karşılaştırması "Kruskal Wallis testi" ile yapıldı. İkiden fazla gruplarda fark bulunduğunda ise farkı yaratan grubu/grupları belirlemek için "Bonferroni düzeltmesi" uygulanarak Mann-Whitney U Testi yapıldı.

Nötrofil/lenfosit değerinin relaps gelişimini öngörmedeki tanısal karar vericilik özellikleri (ayırt edicilik gücü) ROC (Receiver Operating Characteristic Curve: Alıcı işletim karakteristik eğrisi) analizi ile değerlendirildi. ROC analizinde eğrinin altında kalan alanın (Area Under the Curve: AUC) değerlendirilmesinde $p<0.05$ ise testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bir kesim noktasının (cut off değeri) bulunduğu şeklinde yorumlandı. Belirlenen kestirim noktası değerinde bir tanı yöntemi olarak ilgili parametreler için olabilirlik oranları (sensitivite ve spesifite değerleri) hesaplandı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

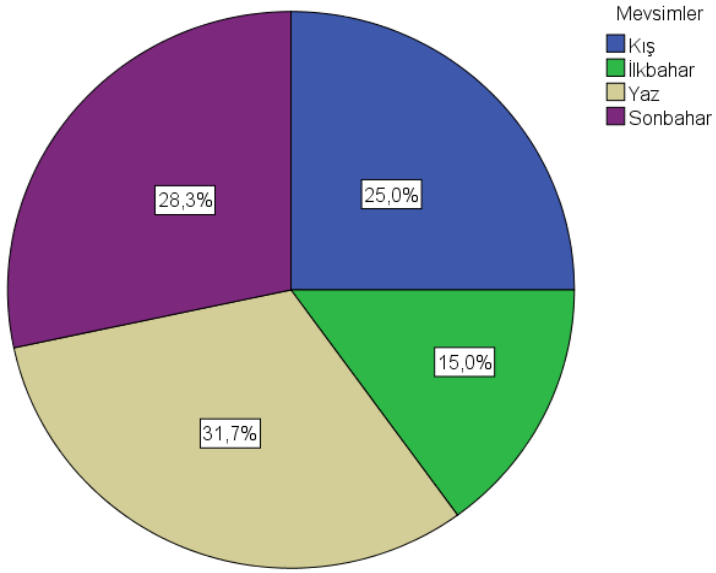
4.1-Bruselloz Vakalarının Zamansal Dağılımları

Hastane kayıtlarına göre 1999-2023 yılları arasında takibi yapılan toplam 60 bruselloz tanılı çocuk hasta olduğu belirlendi. Hastaların yıllara göre dağılımları Şekil 3'de sunuldu. Buna göre 60 hastanın 8'i (%13.3) 2010 yılında, 7'si (%11.7) 2009 yıllarında tanı almıştı. Mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde en sık yaz (%31.7) ve sonbahar (%28.3) mevsiminde olduğu belirlendi (Şekil 4).

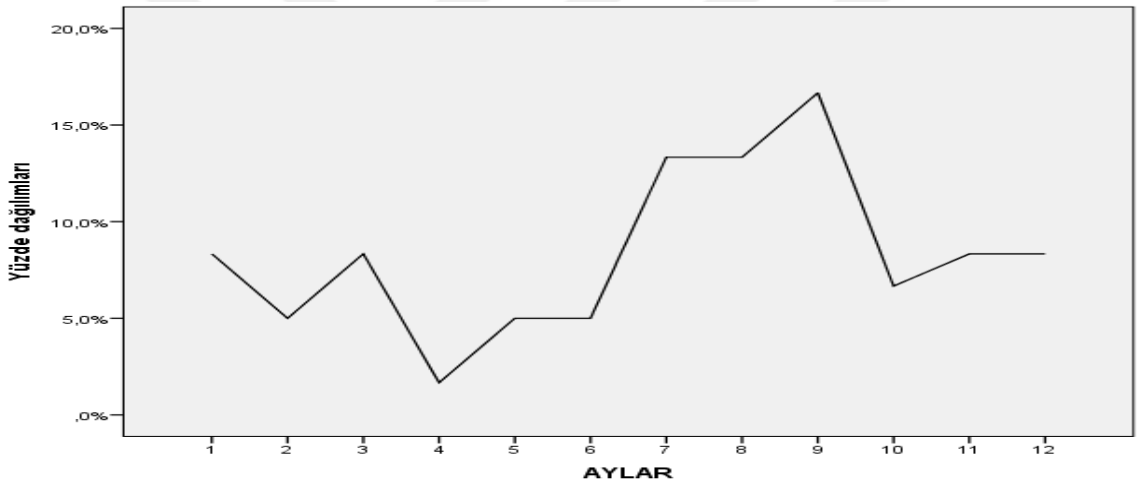


Şekil 3. Bruselloz vakalarının yıllara göre dağılımları.

Aylar açısından dağılımlar incelendiğinde ise sırasıyla en sık Eylül (%16.7), Temmuz (%13.3) ve Ağustos (%13.3) aylarında tanı aldıkları belirlendi (Şekil 5).



Şekil 4. Bruselloz vakalarının mevsimlere göre dağılımları.



Şekil 5. Bruselloz vakalarının aylara göre dağılımı.

4.2- Bruselloz Hastalarının Demografik Özellikleri

Bruselloz tanılı 60 çocuk hastadan, 2010-2012 yıllarında konulan ancak tanısı yeterli verisine ulaşılamayan 7 (%11.7) hasta çalışmadan çıkarılarak, geriye kalan 53 (%88.3) hasta ile çalışmaya devam edildi.

Verileri incelenen 53 hastanın yaş ortalaması 126.8 ±55.3 aydı (Dağılım: 16-210 ay). Hastaların 15'i (%28.3) kız ve 38'i (%71.7) erkekti. Yaş gruplarının dağılımları incelendiğinde %58.5'inin 11-18 yaş aralığında iken %15.1'inin 1-5 yaş aralığında olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. *Brucella* tanılı hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları.

Değişkenler		n (%)
Cinsiyet	Kız	15 (28.3)
	Erkek	38 (71.7)
Yaş (ay); Ort±SS*		126.8 ±55.3
Ortanca (min-maks)**		143 (16-210)
Yaş grubu	1-5 yaş	8 (15.1)
	6-10 yaş	14 (26.4)
	11-18 yaş	31 (58.5)

*Ortalama ± Standart Sapma ; ** Ortanca (minumum-maksimum)

Kızların başvuru yaşı ortalaması 132.3±60.2 ayken, erkeklerde 124.6±54.1 aydı ve yaş ortalaması açısından cinsiyetler arasında istatistiksel fark yoktu (p=0.65). Her iki cinsiyette de en sık yaş aralığı 11-18 yaştı (sırasıyla %66.7 ve %55.3). Benzer şekilde başvuru yaşı gruplarının dağılımları açısından da fark yoktu (p=0.738) (Tablo 5).

Hastaların 3'ünde (%5.7) ek bir hastalık vardı. Bu ek hastalıkların talasemi minör, biliyer hastalığa sekonder karaciğer nakli ve boy kısalığı olduğu belirlendi. Erkeklerin %7.9'unda ek hastalık varken kızlarda ek hastalık yoktu (%0.0). Bununla birlikte cinsiyetler arasında ek hastalık açısından istatistiksel düzeyde anlamlı fark yoktu (p=0.550) (Tablo 5).

Tablo 5. *Brucella* tanılı hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları.

Değişkenler		Kız (n: 15) n (%)	Erkek (n: 38) n (%)	*P*
Yaş (ay); Ort±SS*		132.3 ±60.2	124.6 ±54.1	0.65**
Yaş grubu	1-5 yaş	2 (13,3)	6 (15.8)	0.738***
	6-10 yaş	3 (20.0)	11 (28.9)	
	11-18 yaş	10 (66.7)	21 (55.3)	
Ek hastalık	Yok	15 (100.0)	35 (92.1)	0.550***
	Var	0	3 (7.9)	

*Ortalama±Standart Sapma; **Bağımsız gruplarda T testi; Ki Kare testi

4.2- Bruselloz Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Tedaviyle İlişkili Özellikleri

Hastaların yakınmalarının başlaması ile bruselloz tanısı almaları arasındaki süre 3 gün ile 150 gün arasında değişiyordu ve ortalama tanı süresi 21 olarak görüldü.

Hastaların 19 (% 36,9) tanesi ayaktan tedavi edilirken 34 (% 63,1) tanesi yatırılarak tedavi edildi

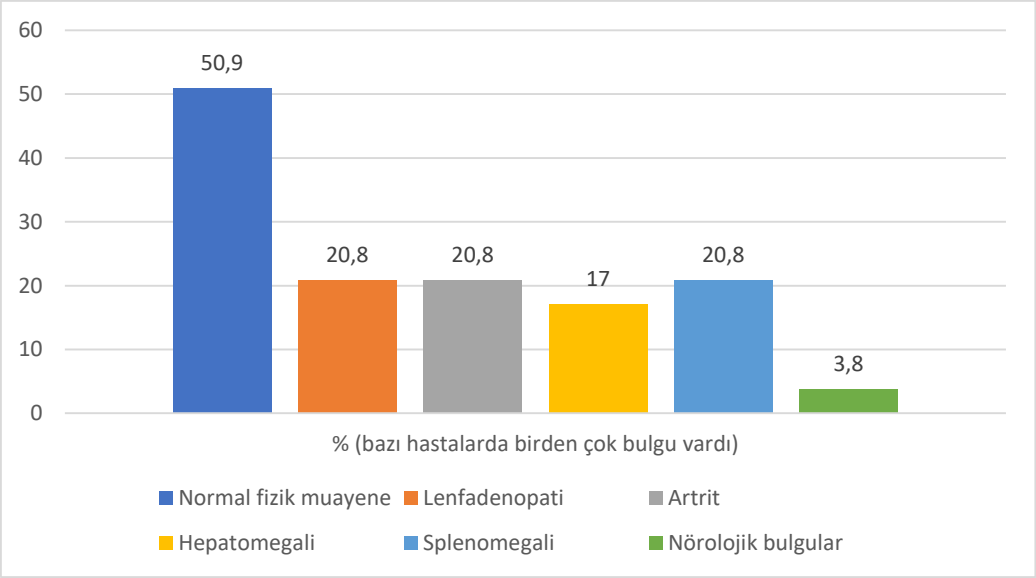
Hastalarının en sık ateş (%73.6) şikâyetiyle başvuru yaptıkları belirlendi. Bu şikâyeti sırasıyla eklem ağrısı (%47.2), halsizlik (%30.2), kilo kaybı (%22.6) ve gece terlemesi (%22.6) izledi. En az rastlanan başvuru şikâyetleri ise ishal, baş ağrısı, kolda-bacakta güçsüzlük ve dengesiz yürümeydi (her biri için %1.9). Bir kız çocukta (16 aylık) herhangi bir başvuru şikâyetinin olmadığı, taramada tespit edildiği ve anne sütü alımıyla bulaş olduğu belirlendi. Tablo 6'da hastalarının başvuru şikâyetlerinin dağılımları sunulmuştur.

Tablo 6. Bruselloz hastalarının başvuru şikâyetlerinin dağılımları.

Değişkenler	n (%)*
Ateş	39 (73.6)
Eklem ağrısı	25 (47.2)
Kilo kaybı	12 (22.6)
Gece terlemesi	12 (22.6)
Halsizlik	16 (30.2)
Eklemde şişlik	3 (5.7)
Kusma	4 (7.5)
Karın ağrısı	6 (11.3)
Görme bozukluğu	2 (3.8)
İshal	1 (1.9)
Baş ağrısı	1 (1.9)
Diğer**	2 (3.8)

*Bazı hastalarda birden fazla şikâyet vardı. **Kolda-bacakta güçsüzlük, dengesiz yürüme

Yapılan fizik muayene sonuçlarına göre *Brucella* hastalarının 27'sinde (%50.9) herhangi bir bulguya rastlanmazken, 26 (%49.1) hastada en az bir fizik muayene bulgusu vardı. Toplam hastaların %20.8'inde lenfadenopati, %20.8'inde artrit, %17.0'sinde hepatomegali ve %20.8'inde splenomegali olduğu belirlendi. Sadece 2 (%3.8) hastada nörolojik bulgulara rastlandığı, bu hastalardan 1'inde kas gücünde azalma ve derin tendon reflekslerinde zayıflama varken, diğer 1 hastada ise ense sertliği olduğu tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6. *Brucella* hastalarının fizik muayene sonuçlarının dağılımı.

Hastalar sistem ya da organ tutulumu açısından değerlendirilmesi Tablo 7'de sunuldu. Hastaların 20'sinde (%37.7) her hangi bir sistem/organ tutulumu yokken, 33 (%62.3) hastada en az bir tutulum vardı. En sık tutulum eklemlerde (%37.7) gözlenirken, bunu sırasıyla hematolojik (%17.0), nörolojik (%9.5) ve göz (%3.8) tutulumu izlemişti (Tablo 7).

Tablo 7. *Brucella* hastalarında sistem/ organ tutulumu*.

Değişkenler	n (%)
Tutulum yok	20 (37.7)
Hematolojik tutulum	9 (17.0)
Eklem tutulumu	20 (37.7)
Nörolojik tutulum	5 (9.5)
Göz tutulumu (Retinit)	2 (3.8)

*Bazı hastalarda birden çok organ/sistem tutulumu vardır.

Hastaların anamnezlerine göre 24'ünde (%45.3) pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas öyküsü varken, 6 (%11.3) hastada temas olmadığı, 23 (%43.4) hastanın ise temas öyküsünün bilinmediği belirlendi. Yapılan Coombs'lu Wright testine göre 49 (%92.2) hastanın sonucu pozitif ve 2 (%3.8) hastanın sonucu negatifti. Ayrıca 2 (%3.8) hastanın da sonucunun bilinmediği belirlendi. *Brucella* hastalarının %9.4'ünde Coombs titresi ≤1/80 iken, %20.8'inde titrenin 1/640 ve %13.2'sinde ise titrenin 1/1280 olduğu belirlendi. Hastaların 19'unda (%35.8)

kültür sonucu pozitif olarak gelmişti. Bir kız çocuğunda (74 aylık) vitreus sıvı kültüründe üreme mevcuttu. Kültür sonucu pozitif olanların %68.4'ünde *Brucella* spp., %15.8'inde *B. melitensis* ve %5.3'ünde *B. abortus* ürediği, kültür pozitif hastaların %10.5'inde ise kültür sonucunun *Brucella* ? olarak bildirildiği tespit edildi. Vitreusta üreme olan hastanın sonucu *Brucella* spp. olarak gelmişti. Tablo 8'de Bruselloz hastalarının temas öyküsü ve kültür sonuçları izlenmektedir.

Tablo 8. Hastaların *Brucella* için temas öyküsü ve mikrobiyolojik test sonuçları.

Değişkenler		n (%)
Pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas öyküsü	Yok	6 (11.3)
	Var	24 (45.3)
	Bilinmiyor	23 (43.4)
Coombs'lu Wright testi sonucu	Negatif	2 (3.8)
	Pozitif	49 (92.2)
	Bilinmiyor	2 (3.8)
Coombs titreleri	1/10-1/80	5 (9.4)
	1/160	8 (15.1)
	1/320	13 (24.5)
	1/640	11 (20.8)
	1/1280	7 (13.2)
Kültürde üreme	Yok	34 (64.2)
	Var	19 (35.8)
Üreyen mikroorganizmalar	*Brucella* spp.	13 (68.4)
	Brucella melitensis	3 (15.8)
	Brucella ??	2 (10.5)
	Brucella abortus	1 (5.3)

Brucella hastalarının tam kan sayımı ve biyokimyasal kan değerlerinin dağılımı Tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9. *Brucella* hastalarının tam kan sayımı ve biyokimyasal kan değerleri.

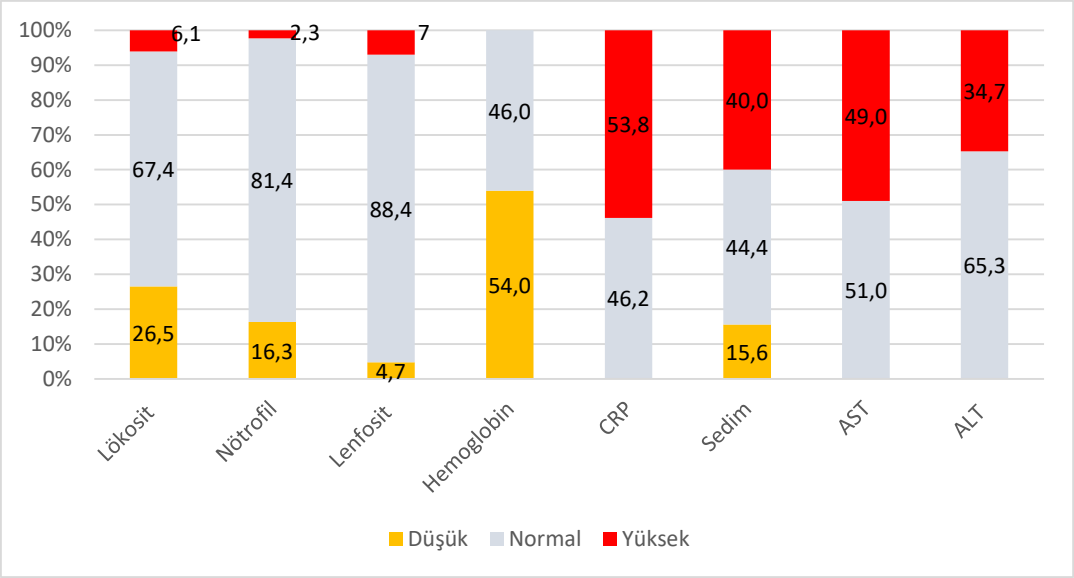
Değişkenler	Ort ±SS*	Ortanca (min-maks)**
Lökosit (/uL)	6740.7 ±3200.4	6400 (2400-16,700)
Nötrofil (/uL)	2980.0 ±1843.0	2604 (900-10,500)
Lenfosit (/uL)	3233.1 ±1782.2	3000 (1010-10500)
Hemoglobin (g/dL)	11.5 ±1.4	11.5 (7.7-14.4)
Trombosit (/uL)	234,432.7 ±92150,3	248,000 (18,400-391,000)
CRP (ng/mL)	21.8 ±30.4	11 (0.1-129)
Sedimantasyon (mm)	28.0 ±27.1	15 (1-106)
AST (U/L)	63.8 ±77.5	39 (12-484)
ALT (U/L)	60.5 ±97.4	26 (8-596)

*ortalama±standart sapma; ** ortanca (minumum-maksimum)

Hastaların tam kan sayımı sonuçları yaşlarına göre normal sınırlarla karşılaştırıldığında %6.1'inde lökositoz, %26.5'inde lökopeni, %16.3'ünde nötopeni, %7.0'sinde lenfositoz, %4.7'sinde lenfopeni ve %54.0'ünde anemi olduğu belirlendi. 8 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği preparatları Çocuk Hematoloji bölümü tarafından değerlendirildi.Kan biyokimyasal sonuçlarına göre ise %53.8'inde CRP yüksekliği, %40.0'ında sedimantasyon yüksekliği, %49.0'unda AST yüksekliği ve %34.7'sinde ALT yüksekliği vardı (Tablo 10) (Şekil 7).

Tablo 10. *Brucella* hastalarının kan testi sonuçlarının değerlendirilmesi.

Değişkenler		n (%)
Lökosit düzeyi (n: 49)	Normal	33 (67.4)
	Yüksek (lökositoz)	3 (6.1)
	Düşük (lökopeni)	13 (26.5)
Nötrofil düzeyi (n: 43)	Normal	35 (81.4)
	Yüksek	1 (2.3)
	Düşük (nötropeni)	7 (16.3)
Lenfosit düzeyi (n: 43)	Normal	38 (88.4)
	Yüksek (lenfositoz)	3 (7.0)
	Düşük (lenfopeni)	2 (4.7)
Hemoglobin düzeyi (n: 50)	Normal	23 (46.0)
	Düşük (anemi)	27 (54.0)
CRP düzeyi (n: 52)	Normal	24 (46.2)
	Yüksek	28 (53.8)
Sedimantasyon düzeyi (n: 45)	Normal	20 (44.4)
	Yüksek	18 (40.0)
	Düşük	7 (15.6)
AST düzeyi (n: 49)	Normal	25 (51.0)
	Yüksek	24 (49.0)
ALT düzeyi (n: 49)	Normal	32 (65.3)
	Yüksek	17 (34.7)

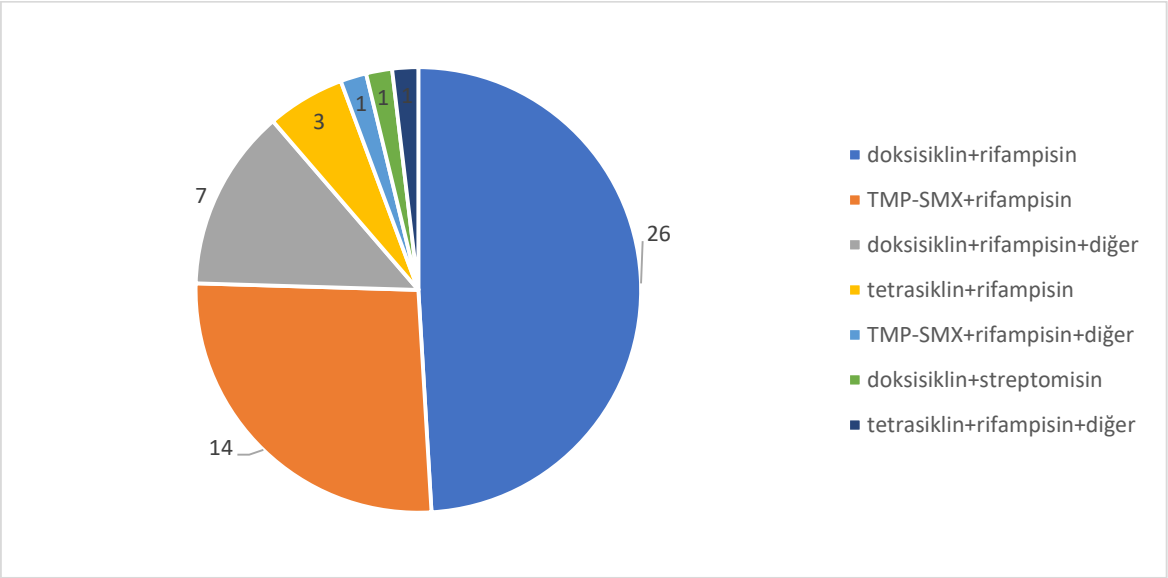


Şekil 7. *Brucella* hastalarının kan testi sonuçlarına göre değerlendirilmesi.

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde sırasıyla en sık rifampisin (%98.1), doksisiklin (%64.2) ve TMP-SMX (%28.3) kullanıldığı belirlendi. Tedavide kullanılan ilaçların dağılımları Tablo 11'de sunuldu. Hastaların aldıkları ilaç kombinasyonları incelendiğinde ise en sık "doksisiklin+rifampisin" (%49.1; 26 hasta) ve "TMP-SMX+rifampisin" (%26.4; 14 hasta) kombinasyonunun kullanıldığı belirlendi. Bunların dışında %13.2 (7 hasta) "doksisiklin+ rifampisin+ diğer", %5.7 (3 hasta) "tetrasiklin+rifampisin", %1.9 (1 hasta) " TMP-SMX+ rifampisin+diğer", %1.9 "doksisiklin+streptomisin" ve %1.9 "tetrasiklin+rifampisin+diğer" kombinasyonlarıyla tedavi edildikleri belirlendi (Şekil 8).

Tablo 11. *Brucella* hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Değişkenler	n (%)
Rifampisin	52 (98.1)
TMP-SMX	15 (28.3)
Doksisiklin	34 (64.2)
Gentamisin	5 (9.4)
Streptomisin	3 (5.7)
Tetrasiklin	4 (7.5)
Seftriakson	2 (3.8)
Diğer* (Klaritromisin ve Steroid)	2 (3.8)



Şekil 8. *Brucella* hasta sayılarına (n) göre tedavide kullanılan ilaç kombinasyonları (Diğer: gentamisin, streptomisin, seftriakson, klaritromisin ve prednol).

Hastaların takipleri ile ilgili yapılan değerlendirmede 49 (%92.5) hastada bir komplikasyon gelişmediği, 1 (%1.9) hastanın durumunun bilinmediği ve 3 (%5.6) hasta da ise komplikasyon geliştiği belirlendi. Hastaların 7'sinde (%13.2) relaps gelişirken, 45 (%84.9) hastada olmadığı ve 1 (%1.9) hastanın ise relaps durumunun bilinmediği tespit edildi. *Brucella* hastalarının takip sonuçları Tablo 12'da sunuldu.

Tablo 12. Brucella hastalarının takip sonuçları.

Değişkenler		n (%)
Komplikasyon	Yok	49 (92.5)
	Var	3 (5.6)
	Bilinmiyor	1 (1.9)
Relaps	Yok	45 (84.9)
	Var	7 (13.2)
	Bilinmiyor	1 (1.9)

4.3- Bruselloz Hastalarının Demografik Özelliklerine Göre Klinik, Laboratuvar ve Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

Bruselloz tanılı kız çocuklarında ek bir hastalık yokken, erkeklerden 3 (%7.9) çocuğun ek hastalığı olduğu belirlendi. Ancak cinsiyetler arasında ek hastalık açısından istatistiksel

düzeyde anlamlı fark yoktu (p=0.26). Kız çocuklarının % 58.3'ünde pastörize olmayan süt/süt ürünü ile teması varken, erkek çocuklarında bu sıklık %94.4'tü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede erkek çocuklarda pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas sıklığı istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.02). Cinsiyetlere göre başvuru şikâyetlerinin dağılımları açısından karşılaştırmalar yapıldığında ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark olmadığı belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Bruselloz hastalarının cinsiyetlerine göre temas öyküsü ve başvuru şikâyetinin karşılaştırılması.

Değişkenler		Toplam n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	*p*
Ek hastalık	Yok	50 (94.3)	15 (100.0)	35 (92.1)	0.26
	Var	3 (5.7)	0	3 (7.9)	
Pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas*	Yok	6 (20.0)	5 (41.7)	1 (5.6)	**0.02**
	Var	24 (80.0)	7 (58.3)	17 (94.4)	
Ateş		39 (73.6)	11 (73.3)	28 (73.7)	0.97
Eklem ağrısı+Eklemde şişlik		25 (47.2)	9 (60.0)	16 (42.1)	0.24
Kilo kaybı		12 (22.6)	4 (26.7)	8 (21.1)	0.66
Gece terlemesi		12 (22.6)	3 (20.0)	9 (23.7)	0.77
Halsizlik		16 (30.2)	2 (13.3)	14 (36.8)	0.09
GİS şikâyetleri (Karın ağrısı, kusma, ishal)		11 (20.8)	3 (20.0)	8 (21.1)	0.93
Diğer şikayetler (Görme bozukluğu, baş ağrısı vb.)		4 (7.5)	1 (6.7)	3 (7.9)	0.87

*Temas öyküsü bilinmeyenler dahil edilmemiştir.

Hastaların yaş gruplarına göre ek hastalık varlığı incelendiğinde 6-10 yaş grubundaki 1 (%7.1) çocukta, 11-18 yaş grubunda ise 2 (%6.5) çocukta ek hastalık olduğu ancak istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık yoktu (p=0.75). Temas öyküsü açısından değerlendirme yapıldığında, 1-5 yaş arası hastalarda pastörize olmayan süt/süt ürünü ile teması olan yokken (%0), 6-10 yaş grubunda %90.0 ve 11-18 yaş grubunda ise %83.3 sıklığında teması olanlar vardı. 1-5 yaş grubunun, diğer gruplara göre temas öyküsü açısından istatistiksel anlamlı düzeyde farkı

olduğu belirlendi (p=0.013). Hastaların ilk başvurudaki şikâyetlerinin dağılımları değerlendirildiğinde ise 1-5 yaş grubunda tüm şikâyetler açısından görülme sıklığı, diğer yaş gruplarına göre daha az sıklıkta olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 14).

Tablo 14. Bruselloz hastalarının yaş gruplarına göre temas öyküsü ve başvuru şikâyetinin karşılaştırılması.

Değişkenler		1-5 yaş n (%)	6-10 yaş n (%)	11-18 yaş n (%)	*P*
Ek hastalık	Yok	8 (100.0)	13 (92.9)	29 (93.5)	0.75
	Var	0	1 (7.1)	2 (6.5)	
Pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas*	Yok	2 (100.0) a**	1 (10.0) b**	3 (16.7)b	**0.013**
	Var	0a	9 (90.0)b	15 (83.3)b	
Ateş		4 (50.0)	11 (78.6)	24 (77.4)	0.25
Eklem ağrısı + Eklemde şişlik		1 (12.5)	7 (50.0)	17 (54.8)	0.09
Kilo kaybı		1 (12.5)	3 (21.4)	8 (25.8)	0.71
Gece terlemesi		0 (0.0)	5 (35.7)	7 (22.6)	0.15
Halsizlik		2 (25.0)	5 (35.7)	9 (29.0)	0.85
GİS şikâyetleri (Karın ağrısı, kusma, ishal)		1 (12.5)	5 (35.7)	5 (16.1)	0.26
Diğer (Görme bozukluğu, baş ağrısı vb.)		1 (12.5)	1 (7.1)	2 (6.5)	0.84

*Temas öyküsü bilinmeyenler dâhil edilmemiştir. **Aynı harf bulunan hücreler arasında fark yoktur.

Bruselloz hastalarında cinsiyetlere göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması Tablo 15'de sunuldu. Yapılan değerlendirmeye göre kızların %60.0'ı ve erkeklerin %47.7'sinde fizik muayene bulguları normaldi. Kızlarda normal muayene bulgusu olanlar ile splenomegalisi olanların sıklığı (sırasıyla %60.0 ve %26.7), erkeklerde ise hepatomegali ve nörolojik bulgusu olanların sıklığı (sırasıyla %18.4 ve %5.3) daha yüksekti. Ancak cinsiyetler arasında fizik muayene bulguları açısından istatistiksel düzeyde anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 15. Bruselloz hastalarında cinsiyetlere göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	*P*
Normal muayene	27 (50.9)	9 (60.0)	18 (47.4)	0.40
Lenfadenopati	11 (20.8)	3 (20.0)	8 (21.1)	0.93
Artrit	11 (20.8)	3 (20.0)	8 (21.1)	0.93
Hepatomegali	9 (17.0)	2 (13.3)	7 (18.4)	0.65
Splenomegali	11 (20.8)	4 (26.7)	7 (18.4)	0.50
Nörolojik bulgular	2 (3.8)	0	2 (5.3)	0.36

Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması Tablo 16'de sunuldu. Yapılan değerlendirmeye göre yaş grupları arasında da fizik muayene bulguları açısından istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.

Değişkenler	1-5 yaş n (%)	6-10 yaş n (%)	11-18 yaş n (%)	*P*
Normal muayene	5 (62.5)	6 (42.9)	16 (51.6)	0.67
Lenfadenopati	1 (12.5)	5 (35.7)	5 (16.1)	0.27
Artrit	0	4 (28.6)	7 (22.6)	0.26
Hepatomegali	2 (25.0)	3 (21.4)	4 (12.9)	0.62
Splenomegali	0	5 (35.7)	6 (19.4)	0.13
Nörolojik Bulgular	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0.32

Yapılan değerlendirmede kızların %53.3'ünde erkeklerin ise %65.8'inde herhangi bir sistem/organda tutulumunun olduğu belirlendi. İstatistiksel olarak cinsiyetler arasında herhangi bir tutulum olması açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.39$). Ancak sistemler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hematolojik tutulum erkeklerde %23.7 sıklığında gözlenirken, kızlarda hiç hematolojik tutulum yoktu. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada erkeklerde hematolojik tutulum varlığı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.039$). Diğer sistem/organ tutulumları

açısından ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. Bruselloz hastalarında cinsiyetlere göre sistem/ organ tutulumunun karşılaştırılması.

Değişkenler	Toplam n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	*P*
Herhangi bir sistem/organda tutulum var*	33 (62.3)	8 (53.3)	25 (65.8)	0.39
Hematolojik tutulum	9 (17.0)	0	9 (23.7)	**0.039**
Eklem tutulumu	20 (37.7)	7 (46.7)	13 (34.2)	0.39
Nörolojik tutulum+ Göz tutulumu (Retinit)	6 (11.3)	1 (6.7)	5 (13.2)	0.50

*Bazı hastalarda birden çok organ/sistem tutulumu vardır.

Yaş gruplarına göre sistem/organ tutulumları karşılaştırıldığında 1-5 yaş grubunda herhangi bir sistem/organda tutulum varlığı diğer yaş gruplarına göre daha az sıklıkta olmakla beraber (sırasıyla %25.0'e karşılık %71.4 ve %67.7), aralarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı belirlendi (p=0.06). Ayrı ayrı sistem/organ tutulumları açısından da farklılık yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 18).

Tablo 18. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre sistem/organ tutulumunun karşılaştırılması.

Değişkenler	1-5 yaş n (%)	6-10 yaş n (%)	11-18 yaş n (%)	*P*
Herhangi bir sistem/organda tutulum var*	2 (25.0)	10 (71.4)	21 (67.7)	0.06
Hematolojik tutulum	0	4 (28.6)	5 (16.1)	0.22
Eklem tutulumu	1 (12.5)	6 (42.9)	13 (41.9)	0.27
Nörolojik tutulum+ Göz tutulumu (Retinit)	1 (12.5)	2 (14.3)	3 (9.7)	0.88

*Bazı hastalarda birden çok organ/sistem tutulumu vardır.

Bruselloz tanısına yönelik yapılan testler açısından karşılaştırıldığında kızlarda %93.3 ve erkeklerde %97.2 sıklığında Coombs'lu Wright testinin pozitif olduğu ve istatistiksel düzeyde cinsiyetler arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=0.51) (Tablo 19). Coombs titrelerinin dağılımları da cinsiyetler arasında benzerlik gösteriyordu ve istatistiksel fark yoktu (p=0.98). Kültürde üreme kızlarda erkelerden daha yüksek sıklıkta (sırasıyla %46.7 ve %31.6) olmakla beraber, fark istatistiksel düzeyde anlamlı değildi (p=0.30). Farklı olarak kızlarda *B. abortus* (%20.0) ve erkeklerde *B. melitensis* (%14.3) üremesi olmakla birlikte, cinsiyetler arasında üreyen mikroorganizmalar açısından da anlamlı fark yoktu (p=0.19) (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyetlere göre mikrobiyolojik test sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler		Kız n (%)	Erkek n (%)	*p*
Coombs'lu Wright testi sonucu (n: 51)	Negatif	1 (6.7)	1 (28).	0.51
	Pozitif	14 (93.3)	35 (97.2)	
Coombs titreleri	Negatif	1 (6.7)	1 (2.8)	0.98
	1/10 -1/80	1 (6.7)	4 (11.1)	
	1/160	3 (20.0)	5 (13.9)	
	1/320	4 (26.7)	9 (25.0)	
	1/640	3 (20.0)	8 (22.2)	
	1/1280	2 (13.3)	5 (13.9)	
	Pozitif	1 (6.7)	4 (11.1)	
Kültürde üreme	Yok	8 (53.3)	26 (68.4)	0.30
	Var	7 (46.7)	12 (31.6)	
Üreyen mikroorganizmalar (n: 19)	*Brucella* spp.	4 (80.0)	9 (64.3)	0.19
	B. melitensis	0	3 (21.4)	
	Brucella ??	0	2 (14.3)	
	B. abortus	1 (20.0)	0	

Yaş gruplarına göre mikrobiyolojik test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 20'de sunuldu. İstatistiksel düzeyde yaş grupları açısından da Coombs'lu Wright sonucu, Coombs titreleri, kültürde üreme varlığı ve üreyen mikroorganizmalar açısından da anlamlı farklılık yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>005) (Tablo 20).

Tablo 20. Yaş gruplarına göre mikrobiyolojik test sonuçlarının karşılaştırılması.

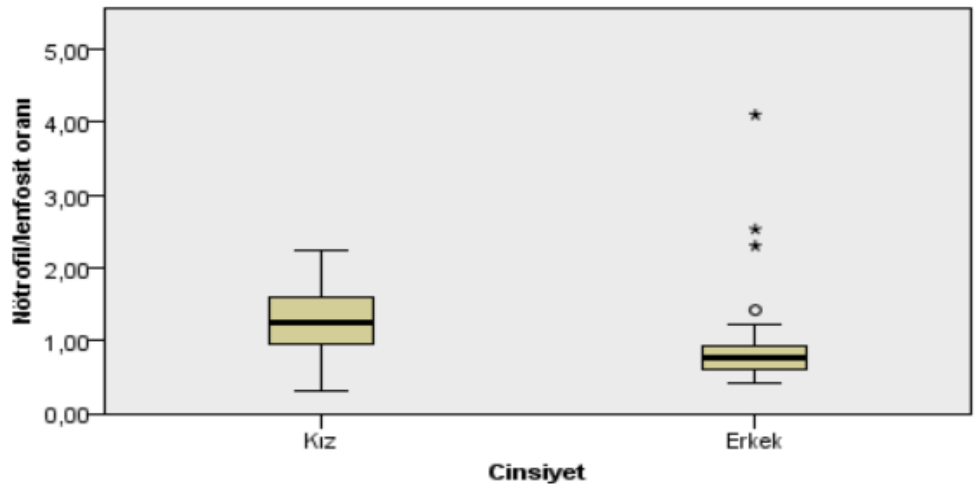
Değişkenler		1-5 yaş n (%)	6-10 yaş n (%)	11-18 yaş n (%)	*P*
Coombs'lu Wright - testi sonuçları	Negatif	0	0	2 (6.9)	0.45
	Pozitif	8 (100.0)	14 (100.0)	27 (93.1)	
Coombs titreleri	Negatif	0	0	2 (6.9)	0.60
	1/10-1/80	1 (12.5)	1 (7.1)	3 (10.3)	
	1/160	2 (25,0)	1 (7.1)	5 (17.2)	
	1/320	0 (0,0)	5 (35.7)	8 (27.6)	
	1/640	2 (25.0)	2 (14.3)	7 (24.1)	
	1/1280	1 (12.5)	3 (21.4)	3 (10.3)	
	Pozitif	2 (25.0)	2 (14.3)	1 (3.4)	
Kültürde üreme	Yok	6 (75.0)	8 (57.1)	20 (64.5)	0.70
	Var	2 (25.0)	6 (42.9)	11 (35.5)	
Üreyen mikroorganizmalar	*Brucella* spp.	2 (100.0)	4 (66.7)	7 (63.6)	0.93
	B. melitensis	0	1 (16.7)	2 (18.2)	
	Brucella ??	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
	B. abortus	0	0	1 (9.1)	

Hastaların cinsiyetlere göre bazı tam kan sayımı (TKS) ve kan biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21'de sunuldu. Lökosit, nötrofil ve lenfosit ortanca değerleri açısından cinsiyetler arasında fark yoktu. Ancak nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortancası kızlarda 1.25 (0.32-2.25) iken, erkeklerde daha düşüktü [0.76 (0.41-4.10)] ve aralarındaki fark istatistiksel düzeyde anlamlıydı (p=0.011) (Şekil 9). Hemoglobin ortanca değerleri ise her iki cinsiyette birbirine yakındı (p=0.99). Sedimantasyon ortancası erkeklerde kızlardan daha yüksek olmakla beraber [sırasıyla 18.0 (3.0-106.0) mm'e karşılık 10.0 (1.0-50.0) mm] aralarında fark istatistiksel anlamlılık düzeyine çok yakındı (p=0.06). Diğer bakılan kan biyokimyasal değerleri açısından anlamlı düzeyde fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 21).

Tablo 21. Bruselloz hastalarında cinsiyetlere göre bazı TKS ve kan biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Kız Ortanca (min-maks)	Erkek Ortanca (min-maks)	*P*
Lökosit (/uL)	5500 (2500-13,653)	6470 (2400-16,700)	0.97
Nötrofil (/uL)	2765 (1590-6600)	2400 (900-10,500)	0.14
Lenfosit (/uL)	2460 (1600-6100)	3360 (1010-10,500)	0.59
Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)	1.25 (0.32-2.25)	0.76 (0.41-4.10)	**0.011**
Hemoglobin (g/dL)*	11.5 ±1.6	11.5 ±1.3	0.99
Trombosit (/uL)*	244,000±72,080	230,211.7±100,435.9	0.63
CRP (ng/mL)	1.1 (0.1-128.0)	15.0 (0.2-129.0)	0.11
Sedimantasyon (mm)	10.0 (1.0-50.0)	18.0 (3.0-106.0)	0.06
AST (U/L)	22.0 (15.0-484.0)	49.5 (12.0-217.0)	0.23
ALT (U/L)	17.0 (12.0-596.0)	26.5 (8.0-226.0)	0.43

*ortalama±standart sapma



Şekil 9. Bruselloz hastalarında cinsiyetlere göre nötrofil/lenfosit oranı (NLO) dağılımları.

TKS değerleri yaşlarına göre normal sınırlarla karşılaştırıldığında, kızlarda lökopeni ve lökositoz sıklığı sırasıyla %20.0 ve %6.7 iken, erkeklerde sırasıyla %29.4 ve %5.9'du ve lökosit düzeyi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu (p=0.78). Nötropeni görülme sıklığı erkeklerde %22.6 iken kızlarda hiç nötropeni görülmemişti; ancak yine nötrofil seviyeleri

açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu (p=0.14). Anemi varlığı kızlarda %60.0 iken erkeklerde %51.4 .olarak belirlendi, anemi açısından da istatistiksel fark yoktu (p=0.57). CRP seviyesinin yüksekliği erkeklerde %62.2 sıklığındayken, buna karşılık kızlarda sıklık %33.3'dü ve istatistiksel düzeyde anlamlılığa yakın bir fark vardı (p=0.06). Sedimantasyon, AST ve ALT düzeylerinin değerlendirilmesinde ise cinsiyetler arasında fark olmadığı belirlendi (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 22).

Tablo 22. Bruselloz hastalarında cinsiyetlere göre bazı inflamatuvar parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişkenler		Kız n (%)	Erkek n (%)	*P*
Lökosit düzeyi (n: 49)	Normal	11 (73.3)	22 (64.7)	0.78
	Yüksek (lökositoz)	1 (6.7)	2 (5.9)	
	Düşük (lökopeni)	3 (20.0)	10 (29.4)	
Nötrofil düzeyi (n: 43)	Normal	12 (100,0)	23 (74.2)	0.14
	Yüksek	0	1 (3.2)	
	Düşük (nötropeni)	0	7 (22.6)	
Lenfosit düzeyi (n: 43)	Normal	12 (100.0)	26 (83.9)	0.33
	Yüksek	0	3 (9.7)	
	Düşük	0	2 (6.5)	
Hemoglobin düzeyi (n: 50)	Normal	6 (40.0)	17 (48.6)	0.57
	Düşük (anemi)	9 (60.0)	18 (51.4)	
CRP düzeyi (n: 52)	Normal	10 (66.7)	14 (37.8)	0.06
	Yüksek	5 (33.3)	23 (62.2)	
Sedimantasyon düzeyi (n: 45)	Normal	8 (57.1)	12 (38.7)	0.230
	Yüksek	3 (21.4)	15 (48.4)	
	Düşük	3 (21.4)	4 (12.9)	
AST düzeyi (n: 49)	Normal	9 (69.2)	16 (44.4)	0.12
	Yüksek	4 (30.8)	20 (55.6)	
ALT düzeyi (n: 49)	Normal	9 (69.2)	23 (63.9)	0.72
	Yüksek	4 (30.8)	13 (36.1)	

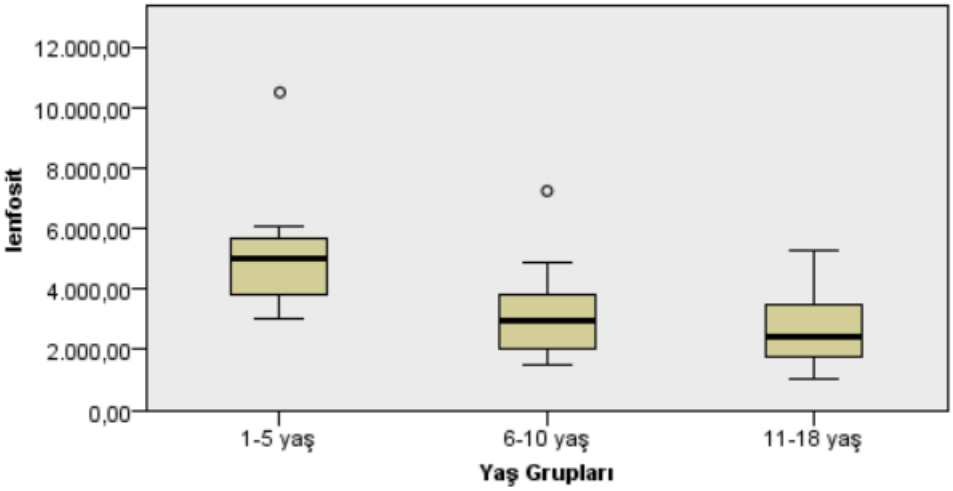
Hastaların yaş gruplarına göre bazı TKS ve kan biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 20'de sunuldu. Lökosit ortanca değeri 1-5 yaş grubunda diğerlerine göre daha yüksek

olmakla birlikte istatistiksel düzeyde lökosit ortancaları arasında fark yoktu (p=0.08). Nötrofil değerleri de yaş grupları arasında benzerdi (p=0.94). Lenfosit ortanca değeri ise 1-5 yaş grubunda, diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0.005) (Şekil 10). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortancası 1-5 yaş için 05.0 (0.32-1.08), 6-10 yaş için 0.80 (0.52-4.10) ve 11-18 yaş için 0.94 (0.55-2.53) olarak hesaplandı (Şekil 11). Yapılan değerlendirmede 1-5 yaş grubunda istatistiksel düzeyde NLO ortancasının daha düşük olduğu belirlendi (p=0.004). Hemoglobin ve trombosit ortancaları açısından üç grup arasında fark olmadığı belirlendi (p=0.09 ve p=0.32). CRP ve sedimantasyon ortanca değerlerinin 1-5 yaş grubunda, diğer yaş gruplarından daha düşük düzeydeydi (Şekil 12 ve Şekil 13). Hem CRP hem de sedimantasyon ortanca değerleri açısından yaş grupları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık olduğu belirlendi (sırasıyla p=0.024 ve p=0.040). Buna karşılık AST ve ALT ortanca değerleri açısından gruplar arasında fark anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla p=0.07 ve p=0.11) (Tablo 23).

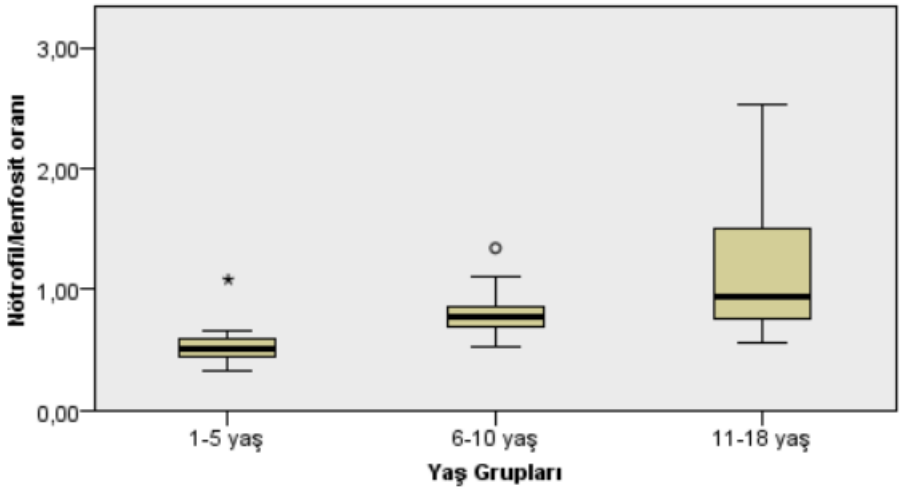
Tablo 23. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre bazı tam kan sayımı ve kan biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	1-5 yaş	6-10 yaş	11-18 yaş	*P*
Lökosit (/uL)	7800 (5000-16,700)	6620 (2820-15,200)	5460 (2400-10,500)	0.08
Nötrofil (/uL)	2350 (1590-6600)	2540 (1150-10,500)	2715 (900-6530)	0.94
Lenfosit (/uL)	5000 (3000-10500)b	2960 (1480-7238)a	2460 (1010-5260)a	**0.005**
Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)	0.50 (0.32-1.08)b	0.80 (0.52-4.10)a	0.94 (0.55-2.53)a	**0.004**
Hemoglobin (g/dL)	11.1 ±1.2	10.9 ±1.3	11.8 ±1.4	0.09
Trombosit (/uL)	254,375.0±54,683.3	201,700.0±111,265.3	243,932.1±8993.0	0.32
CRP (ng/mL)	0.9 (0.2-12.0)a	23.0 (0.5-128.0)b	12.0 (0.1-129.0)a,b	**0.024**
Sedimantasyon (mm)	8.0 (2.0-14.0)	30.5 (4.0-75.0)	16.0 (1.0-106.0)	**0.040**
AST (U/L)	71.0 (24.0-201.0)	52.0 (14.0-484.0)	26.0 (12.0-95.0)	0.07
ALT (U/L)	83.0 (12.0-273.0)	27.0 (17.0-596.0)	17.5 (8.0-128.0)	0.11

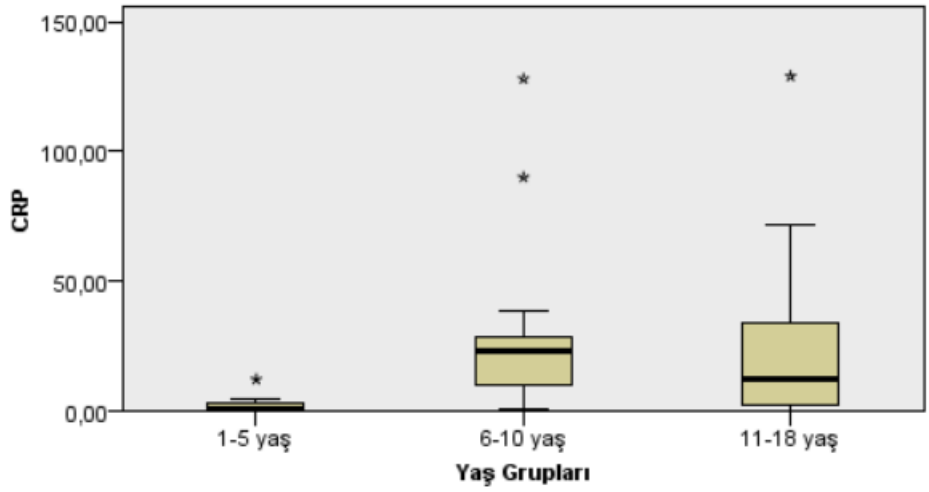
*ortalama±standart sapma ; ** ortanca (minumum-maksimum) **Aynı harf bulunan hücreler arasında fark yoktur.



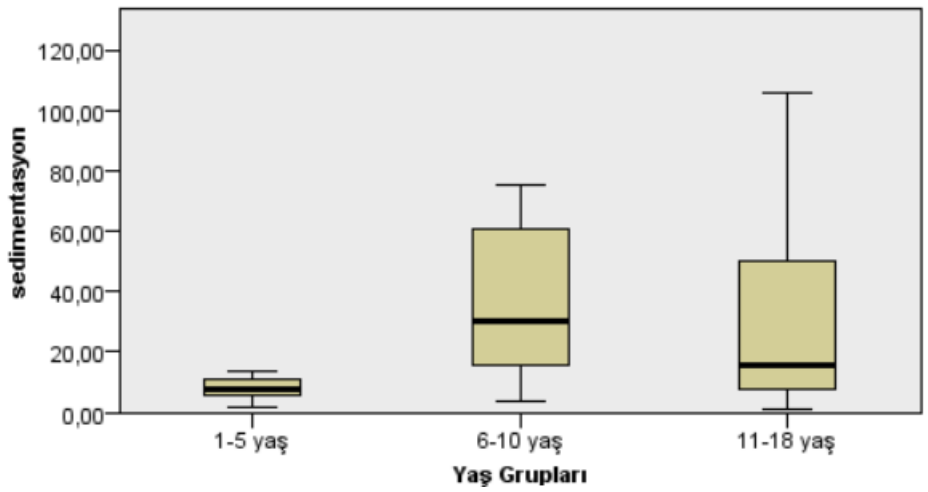
Şekil 10. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre lenfosit değerlerinin dağılımları.



Şekil 11. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre nötrofil/lenfosit oranı (NLO) dağılımları.



Şekil 12. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre CRP değerlerinin dağılımları.



Şekil 13. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre sedimantasyon değerlerinin dağılımları.

Hastaların TKS değerleri yaşlarına göre normal sınırlarla karşılaştırıldığında, 6-10 yaş grubunda %23.1 sıklığında lökositoz olduğu tespit edilirken, 6-10 yaş grubunda %30.8 ve 11-18 yaş grubunda %32.1 sıklığında lökopeni olduğu belirlendi. 1-5 yaş grubunun tamamında ise lökosit düzeyi normaldi. Yaş grupları arasında lökosit düzeyleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.011). Nötropeni sıklığı 6-10 yaş grubunda %16.7 ve 11-18 yaş grubunda %20.8 idi. Lenfopeni ise 1-5 yaş grubunda %14.3 ve 6-10 yaş grubunda %8.3 sıklığındaydı. Nötrofil ve lenfosit düzeyleri açısından yaş grupları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.35 ve p=0.47). Anemi sıklığı yaş grupları arasında %41.4 ile %75.0 arasında değişmekteydi ancak anemi varlığı açısından da gruplar arasında fark yoktu (p=0.10). CRP düzeyi yüksekliği 1-5 yaş grubunda en düşük sıklıkta (%12.5) iken, 6-10 yaş grubunda en yüksek sıklıktaydı (%76.9) ve bu yaş grupları arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel düzeyde fark anlamlıydı (p=0.016). Sedimantasyon düzeyi yüksekliği 1-5 yaş arasında gözlenmezken, 6-10 yaşta %58.3 ve 11-18 yaşta %42.3 sıklığındaydı. Sedimantasyon düzeyi açısından da yaş grupları arasında fark anlamlıydı (p=0.043). AST düzeyi yüksekliği 1-5 yaş ve 6-10 yaş grubunda %71.4 sıklığında iken, 11-18 yaşta daha düşük (%32.1) sıklıktaydı ve yaş grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı (p=0.025). ALT düzeyleri açısından ise farklılık tespit edilemedi (p=0.36) (Tablo 24).

Tablo 24. Bruselloz hastalarında yaş gruplarına göre bazı inflamatuvar parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişkenler		1-5 yaş n (%)	6-10 yaş n (%)	11-18 yaş n (%)	*P*
Lökosit düzeyi (n: 49)	Normal	8 (100.0)	6 (46.2)	19 (67.9)	**0.011**
	Yüksek (lökositoz)	0	3 (23.1)	0	
	Düşük (lökopeni)	0	4 (30.8)	9 (32.1)	
Nötrofil düzeyi (n: 43)	Normal	7 (100.0)	9 (75.0)	19 (79.2)	0.35
	Yüksek	0	1 (8.3)	0	
	Düşük (nötropeni)	0	2 (16.7)	5 (20.8)	
Lenfosit düzeyi (n: 43)	Normal	6 (85.7)	10 (83.3)	22 (91.7)	0.47
	Yüksek (lenfositoz)	0	1 (8.3)	2 (8.3)	
	Düşük (lenfopeni)	1 (14.3)	1 (8.3)	0	
Hemoglobin düzeyi (n: 50)	Normal	2 (25.0)	4 (30.8)	17 (58.6)	0.10
	Düşük (anemi)	6 (75.0)	9 (69.2)	12 (41.4)	
CRP düzeyi (n: 52)	Normal	7 (87.5)a	3 (23.1)b	14 (45.2)a,b	**0.016**
	Yüksek	1 (12.5)a	10 (76.9)b	17 (54.8)a,b	
Sedimantasyon düzeyi (n: 45)	Normal	6 (85.7)a	3 (25.0)b	11 (42.3)a,b	**0.043**
	Yüksek	0 a	7 (58.3)b	11 (42.3)a,b	
	Düşük	1 (14.3)a	2 (16.7)a	4 (15.4)a	
AST düzeyi (n: 49)	Normal	2 (28.6)a	4 (28.6)a	19 (67.9)b	**0.025**
	Yüksek	5 (71.4)a	10 (71.4)a	9 (32.1)b	
ALT düzeyi (n: 49)	Normal	3 (42.9)	9 (64.3)	20 (71.4)	0.36
	Yüksek	4 (57.1)	5 (35.7)	8 (28.6)	

**Aynı harf bulunan hücreler arasında fark yoktur.

Bruselloz hastaları için takip sonuçlarının cinsiyetlere göre karşılaştırılması Tablo 25'de sunuldu. Yapılan değerlendirmeye göre erkeklerde %8.1 sıklığında komplikasyon gelişirken, kızlarda hiç komplikasyon görülmemişti. Ancak istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık yoktu (p=0.25). Benzer şekilde relaps görülme sıklığı erkeklerde %18.9 iken, kızlarda hiç relaps görülmemişti. Ancak istatistiksel düzeyde relaps açısında da anlamlı bir farklılık yoktu (p=0.25) (Tablo 25).

Tablo 25. Bruselloz hastalarının cinsiyetlerine göre takip sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler		Kız n (%)	Erkek n (%)	*P*
Komplikasyon	Yok	15 (100.0)	34 (91.9)	0.25
	Var	0	3 (8.1)	
Relaps	Yok	15 (100.0)	30 (81.1)	0.07
	Var	0	7 (18.9)	

Yaş gruplarına göre takip sonuçları karşılaştırıldığında da komplikasyon ve relaps açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (sırasıyla p=0.74 ve p=0.58) (Tablo 26).

Tablo 26. Bruselloz hastalarının yaş gruplarına göre takip sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler		1-5 yaş n (%)	6-10 yaş n (%)	11-18 yaş n (%)	*P*
Komplikasyon	Yok	8 (100.0)	13 (92.9)	28 (93.3)	0.74
	Var	0	1 (7.1)	2 (6.7)	
Relaps	Yok	7 (87.5)	11 (78.6)	27 (90.0)	0.58
	Var	1 (12.5)	3 (21.4)	3 (10.0)	

4.4- Bruselloz Hastalarının Relaps Olma Durumuna Göre Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 53 hastadan 45'inde (%84.9) relaps yokken, 7 (%13.2) hastada relaps geliştiği ve 1 (%1.9) hastanın durumunun ise bilinmediği belirlendi. Relaps gelişen hastaların başvuru yaşı ortalaması 113.7±55.1 ayken, relaps olmayanlarda ise 128.5±56.3 aydı ve iki grup arasında başvuru yaşı ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0.52).

Bruselloz hastalarında relaps olan 7 hastanın hiç ek hastalığı olmadığı belirlendi ve ek hastalık varlığı ile relaps arasında istatistiksel fark bulunamadı (p=0.48). Relaps olanlar ve olmayanlarda pastörize olmayan süt/süt ürünü ile teması olanların sıklığı sırasıyla %100 ve %77.8'di ve istatistiksel düzeyde fark olmadığı belirlendi (p=0.36). Başvuru şikâyetlerinin dağılımları da relaps olan ve olmayan hastalarda anlamlı düzeyde farklılık göstermiyordu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 27).

Tablo 27. Hastalarda relaps varlığına göre temas öyküsü, ek hastalık ve başvuru şikâyetlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler		Relaps Yok n (%)	Relaps Var n (%)	*P*
Ek hastalık	Yok	42 (93.3)	7 (100.0)	0.48
	Var	3 (6.7)	0	
Pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas*	Yok	6 (22.2)	0	0.36
	Var	21 (77.8)	3 (100.0)	
Ateş		35 (77.8)	3 (42.9)	0.07
Eklem ağrısı+eklemde şişlik		22 (48.9)	3 (42.9)	0.77
Kilo kaybı		12 (26.7)	0	0.11
Gece terlemesi		9 (20.0)	3 (42.9)	0.33
Halsizlik		15 (33.3)	1 (14.3)	0.41
GİS şikayetleri (Karın ağrısı, kusma, ishal)		10 (22.2)	0	0.93
Diğer şikayetler (Görme bozukluğu, baş ağrısı vb.)		2 (4.4)	1 (14.3)	0.35

*temas öyküsü bilinmeyenler dahil edilmemiştir.

Relaps olanların %57.1'i relaps olmayanların ise %51.1'i normal fizik muayene bulgularına sahipti. Lenfadenopatri, artrit, hepatomegali ve splenomegali görülme sıklıklarının, relaps olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık göstermediği belirlendi (tüm karşılaştırmalar için p>0.05). Buna karşılık nörolojik bulgular istatistiksel anlamlı düzeyde relaps olanlarda daha yüksek sıklıktaydı (p=0.01) (Tablo 28).

Tablo 28. Bruselloz hastalarında relaps olma durumuna göre fizik muayene bulgularının karşılaştırılması.

Değişkenler	Relaps Yok n (%)	Relaps Var n (%)	*p*
Normal muayene	23 (51.1)	4 (57.1)	0.76
Lenfadenopati	11 (24.4)	0	0.14
Artrit	9 (20.0)	2 (28.6)	0.60
Hepatomegali	9 (20.0)	0	0.19
Splenomegali	11 (24.4)	0	0.14
Nörolojik bulgular	0	1 (14.3)	**0.01**

Hastaların relaps olma durumuna göre mikrobiyolojik test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 29'da sunuldu. Yapılan karşılaştırmalarda relaps açısından Coombs'lu Wright testi sonuçları ve Coombs titrelerinin dağılımları arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (sırasıyla p=0.59 ve p=0.28). Relaps olmayanlarda kültürde üreme %37.8 sıklığında iken, relaps olanlarda sadece %14.3 sıklığındaydı ve aralarındaki fark istatistiksel düzeyde anlamlı değildi (p=0.22). (Tablo 29).

Tablo 29. Bruselloz hastalarında relaps olma durumuna göre mikrobiyolojik test sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler		Relaps Yok n (%)	Relaps Var n (%)	*P*
Coombs'lu Wright testi sonucu	Negatif	2 (4.5)	0	0.59
	Pozitif	42 (95.5)	6 (100.0)	
Coombs titreleri	Negatif	2 (4.5)	0	0.28
	1/10 -1/80	5 (11.4)	0	
	1/160	8 (18.2)	0	
	1/320	10 (22.7)	2 (33.3)	
	1/640	9 (20.5)	2 (33.3)	
	1/1280	7 (15.9)	0	
	Pozitif	3 (6.8)	2 (33.3)	
Kültürde üreme	Yok	28 (62.2)	6 (85.7)	0.22
	Var	17 (37.8)	1 (14.3)	

Relaps olan hastalarda %71.4 sıklığında herhangi bir sistem/organ tutulumu varken, relaps olmayanlarda %60.0 sıklığındaydı, ancak anlamlı düzeyde fark yoktu (p=0.56). Relaps olanlarda hiç hematolojik tutulum gözlenmezken, eklem tutulumu %42.9 ve nörolojik+göz tutulumu %28.6 sıklığındaydı. Ancak relaps olan ve olmayanlarda tutulum yerleri açısından da anlamlı farklılık yoktu (tüm karşılaştırmalar için p>0.05). Relaps olanların %14.3'ünde, relaps olmayanların ise %4.4'ünde herhangi bir komplikasyon geliştiği, ancak relaps durumuna göre komplikasyon açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=0.29) (Tablo 30).

Tablo 30. Bruselloz hastalarında relaps olma durumuna göre sistem/organ tutulumunun karşılaştırılması*.

Değişkenler	Relaps Yok n (%)	Relaps Var n (%)	*p*
Tutulum var	27 (60.0)	5 (71.4)	0.56
Hematolojik tutulum	9 (20.0)	0	0.19
Eklem tutulum	17 (37.8)	3 (42.9)	0.79
Nörolojik tutulum+ Göz tutulumu (Retinit)	3 (6.7)	2 (28.6)	0.07
Komplikasyon varlığı	2 (4.4)	1 (14.3)	0.29

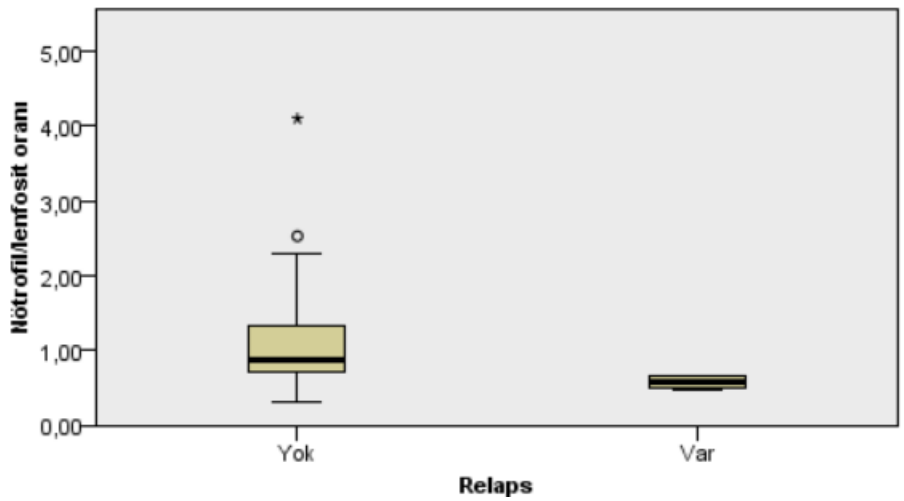
*Bazı hastalarda birden çok organ/sistem tutulumu vardır.

Relaps olan ve olmayan hastalar arasında lökosit, nötrofil ve lenfosit ortanca değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (sırasıyla p=0.61; p=0.39 ve p=0.14). Nötrofil/lenfosit oranı ortancası ise relaps olmayanlarda relaps olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.024) (Şekil 14). Benzer şekilde AST değeri ortancası da relaps olmayanlarda istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0.008). Bakılan diğer biyokimyasal değerler açısından ise relaps durumuna göre farklılıklar anlamlı değildi (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 31).

Tablo 31. Bruselloz hastalarında relaps olma durumuna göre bazı TKS ve kan biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Relaps Yok	Relaps Var	*P*
Lökosit (/uL)	5600 (2400-16,700)	6620 (4450-8990)	0.61
Nötrofil (/uL)	2690 (900-10500)	2125 (1500-2880)	0.39
Lenfosit (/uL)	2740 (1010-10,500)	3800 (2400-5260)	0.14
Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)	0.86 (0.32-4.10)	0.59 (0.46-0.67)	**0.024**
Hemoglobin (g/dl)	11.6 ±1.4	11.7 ±1.2	0.66
Platelet (/uL)	229,795.3±94,637.7	273,400±75,659.1	0.32
CRP (ng/ml)	7.7 (0.1-128.0)	16.0 (0.2-129.0)	0.86
Sedimantasyon (mm)	16.0 (1.0-106.0)	15.0 (3.0-75.0)	0.83
AST (U/L)	49.5 (15.0-484.0)	19.0 (12.0-37.0)	**0.008**
ALT (U/L)	26.5 (8.0-596.0)	22.0 (14.0-27.0)	0.41

*ortalama±standart sapma ; ** ortanca (minumum-maksimum)



Şekil 14. Bruselloz hastalarında relaps olma durumuna göre nötrofil/lenfosit oranı dağılımları.

Hastaların TKS değerleri yaşlarına göre normal sınırlarla karşılaştırıldığında, relaps olmayanlarda lökopeni %27.9 sıklığında iken, relaps olanlarda %20.0'di. Lökositoz ise sadece relaps olmayanlarda görüldü (%7.0) (Tablo 32). Relaps olma durumuna göre lökosit düzeyleri

açısından istatistiksel fark olmadığı belirlendi (p=0.74). Relaps olanlarda nötropeni sıklığı %25.0, anemi sıklığı %40.0, CRP yüksekliği %57.1, sedimantasyon yüksekliği %40.0 sıklığındaydı. Ancak relaps olma durumuna göre nötrofil, lenfosit, hemoglobin, CRP ve sedimantasyon düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (tüm karşılaştırmalar için.p>0.05). AST düzeyi relaps olanların tamamında normal sınırlarda iken (%100.0), relaps olmayanların ise %45.2'sinde normal düzeydeydi ve AST düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.012). ALT için ise relaps olanların %100.0'ü, relaps olmayanların ise %61.9'unda normal düzeyde olduğu ve farklılığın istatistiksel anlamlılığa yakın olduğu belirlendi (p=0.06) (Tablo 32).

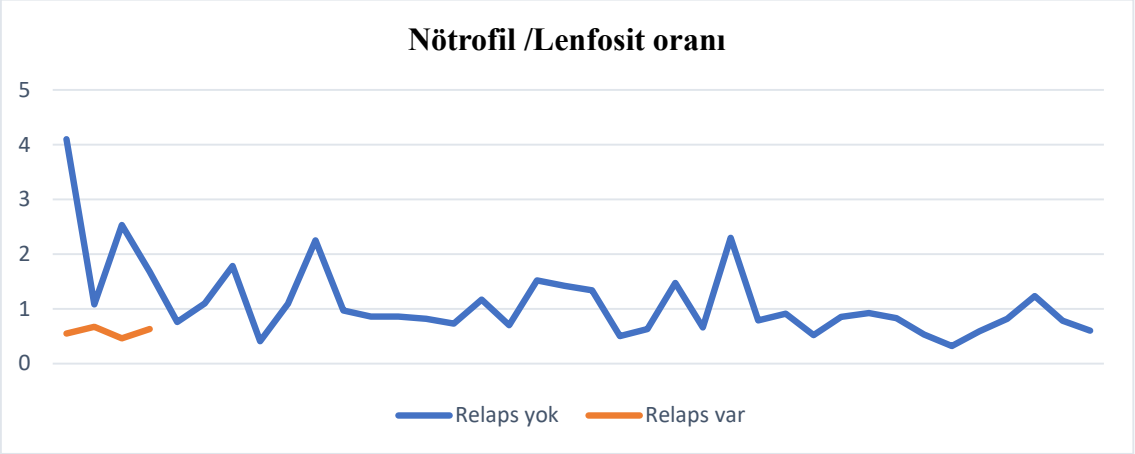
Tablo 32. Bruselloz hastalarında relaps olma durumuna göre bazı inflamatuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler		Relaps Yok n (%)	Relaps Var n (%)	*P*
Lökosit düzeyi (n: 49)	Normal	28 (65.1)	4 (80.0)	0.74
	Yüksek (lökositoz)	3 (7.0)	0	
	Düşük (Lökopeni)	12 (27.9)	1 (20.0)	
Nötrofil düzeyi	Normal	31 (81.6)	3 (75.0)	0.85
	Yüksek	1 (2.6)	0	
	Düşük (nötropeni)	6 (15.8)	1 (25.0)	
Lenfosit düzeyi (n:)	Normal	33 (86.8)	4 (100.0)	0.74
	Yüksek	3 (7.9)	0	
	Düşük	2 (5.3)	0	
Hemoglobin düzeyi (n: 50)	Normal	19 (43.2)	3 (60.0)	0.47
	Düşük (anemi)	25 (56.8)	2 (40.0)	
CRP düzeyi (n: 52)	Normal	21 (47.7)	3 (42.9)	0.81
	Yüksek	23 (52.3)	4 (57.1)	
Sedimantasyon düzeyi (n: 45)	Normal	17 (43.6)	2 (40.0)	0.96
	Yüksek	16 (41.0)	2 (40.0)	
	Düşük	6 (15.4)	1 (20.0)	
AST düzeyi (n: 49)	Normal	19 (45.2) a	6 (100.0) b	**0.012**
	Yüksek	23 (54.8)a	0 b	
ALT düzeyi (n: 49)	Normal	26 (61.9)	6 (100.0)	0.06
	Yüksek	16 (38.1)	0	

**Aynı harf bulunan hücreler arasında fark yoktur.

4.5. Brusellozlu Çocuk Hastalarda Relaps İhtimalini Öngörmede NLO için Bir kestirim (cut off) Değerinin Belirlenmesi: ROC (Receiver Operating Characteristic Curve: İşlem Karakteristiği Eğrisi) Analizi

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) relaps olmayanlarda relaps olanlara göre daha yüksek değerlere sahipti (Şekil 13). Bu durum dikkate alınarak bir çocuk bruselloz hastasında relaps gelişmeyeceğini öngörmede NLO değerinin kesim noktası ROC (Receiver Operating Characteristic Curve: İşlem karakteristiği eğrisi) analiziyle değerlendirildi.



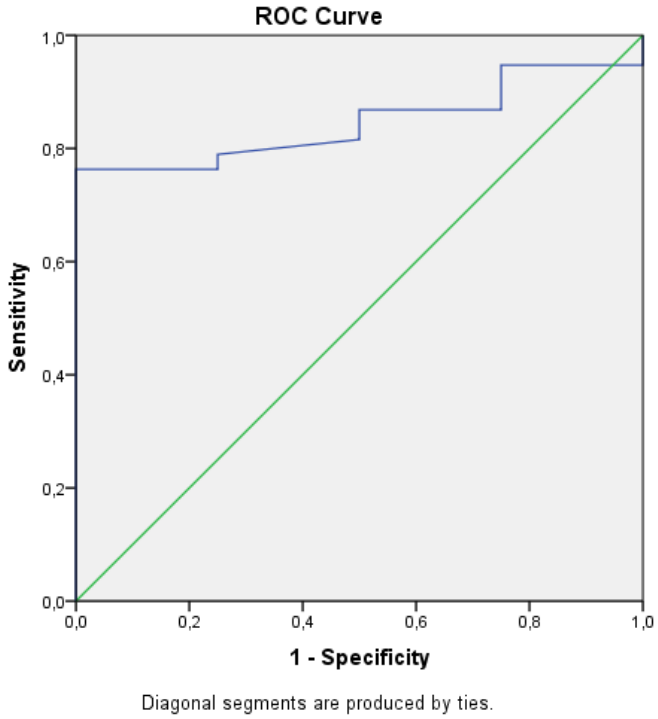
Şekil 15. Bruselloz hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLO) değerlerinin relaps olup olmama durumuna göre dağılımları.

Yapılan ROC analizine göre NLO için eğrisinin altında kalan alan (Area Under the Curve: AUC)= 0.845 olup, NLO'nun tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p= 0.024 ve %95 GA: 0.724-0.967) (Şekil 14). NLO'nun bazı kesim değerleri için tanısal sonuçları Tablo 33'de sunuldu. İdeal kestirim noktası olarak NLO ≥ 0.665 kabul edildiğinde, yani NLO ≥0.665 olan bruselloz hastalarında "relaps olmayacağı" kabul edildiğinde; sensitivite (duyarlılık) %76.3 ve spesifite (özgüllük) %75.0 olarak belirlendi. Ancak ideal kesim noktası olarak NLO ≥ 0.685 alındığında ise sensitivite %76.3 ile aynı düzeyde kalırken spesifite %100.0'e yükseliyordu. Bu sonuçlar doğrultusunda hem sensitivitenin hem spesifitenin en yüksek olduğu nokta olarak ideal kestirim (cut off) değerinin NLO ≥0.685 olarak kabul edilmesinin uygun olduğu belirlemiştir (Tablo 33).

Tablo 33. ROC analizi sonuçları.

NLO değeri	Sensitivite	Spesifite	AUC	SE	*P*	%95 GA (min-maks)
0.645	0.789	0.75	0.845	0.062	**0.024**	0.724-0.967
0.665	0.763	0.75				
0.685	**0.763**	**1.0**				
0.715	0.737	1.0				
0.745	0.711	1.0				

AUC: Area Under the Curve (Eğrinin altında kalan alan); SE: Standard Error (Standart hata); GA: Güven Aralığı



Şekil 16. NLO değeri için relaps durumunu öngörme gücünün ROC grafiği.

5. TARTIŞMA

Bruselloz tüm dünyada görülen ve halen ülkemizde endemik seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde hastalık her yaş ve cinste görülmektedir (1). Hastalık genel olarak 15-35 yaş aralığında zirve yapar. Erişkin ve çocukları kapsayan çalışmalarda yaş aralığı 2-83 yaş iken, sadece çocuk yaş grubunu içeren çalışmalarda yaş aralığı 6 ay-16 yaş olarak saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda yaş aralığı 16 ay-17.5 yaş olarak saptandı ve bu değerler çocuklarda yapılan çalışmalardaki yaş aralığı ile uyumluluk gösteriyordu.

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde erkek cinsiyette daha yaygın olmasına karşın endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir. Ülkemizden bildirilen vakalarda da cinsiyet açısından büyük farklar görülmemektedir. Uluğ ve ark.'larının (119) yaptığı bir çalışmada Türkiye'de hastalığın erkeklere oranla kızlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalıktan %71.7 oranı ile erkekler daha çok etkilenmiştir.

Kız çocuklarının %58.3'ünde pastörize olmayan süt/süt ürünü ile teması varken, erkek çocuklarında bu sıklık %94.4'tü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede erkek çocuklarda pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas sıklığı istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.02). Literatürde bununla ilgili bir çalışma bulunamadı.Süt ürünleri ile temasın erkeklerde daha fazla görülmesinin nedeni tam olarak saptanamadı.

Ülkemizde yapılan araştırmalarda en çok bulaşın çiğ sütten yapılan peynir, krema ve yağlarla olduğu saptanmıştır. Sütün mutlaka pastörize edilerek tüketildiği yerlerde, direkt temas ile bulaşma oral yoldan bulaşmaya göre daha ön plandadır (1). Hatipoğlu ve ark.'larının (110) yaptığı çalışmalarda çiğ süt ve/veya çiğ süt ürünleri kullanımı olguların %38.2-94.6'sında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda çiğ süt ve/veya çiğ süt ürünü kullanımı hastaların %45.3'ünde 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. Ancak az pişmiş dalak ve karaciğer yenilmesi hastalığın bulaşına neden olabilir (7). Gür ve ark.'larının (111) Adıyamanda yaptığı çalışmada olguların %55'inde çiğ köfte tüketimi öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda çiğ köfte ya da benzeri çiğ et içeren gıda tüketimi öyküsü olan hasta bulunmamakta idi. Yapılan çalışmalarda pastörize olmayan süt/süt ürünleri teması ileri yaşlarda daha yüksek sıklıkta görülürken, küçük yaşlardaki (1-5 yaş) çocuklarda ebeveynlerin beslenmeye daha fazla dikkat etmesi nedeniyle daha az sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (110). Çalışmamızda temas öyküsü açısından

değerlendirme yapıldığında, 1-5 yaş arası hastalarda pastörize olmayan süt/süt ürünü ile teması olan yokken, 6-10 yaş grubunda %90.0 ve 11-18 yaş grubunda ise %83.3 sıklığında teması olanlar vardı.

Brusellozun birçok hastalıkla kolaylıkla karışabilen çok değişik belirti ve bulgularının olması tanı ve tedavisinde gecikmelere yol açmaktadır. İncelenen çalışmalarda ateş (%46.7-95), halsizlik (%18.2-97.5), terleme (%8.6-91), gece terlemesi (%18.9-81), iştahsızlık (%13.3-80), kilo kaybı (%11.4-42.4), eklem ağrısı (%20.4-85.6), öksürük (%2-31), baş ağrısı (%7-64), karın ağrısı (%3.3-30), kusma (%1-24.9) oranında görülmüştür. En sık rastlanan belirti ateş, ikinci sıklıkta ise eklem bulgularıdır (112),(113). Bu belirtiler bizim çalışmamızdaki oranlar ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda ateş %73.6, eklem ağrısı %47.2 oranda saptanmıştır. Sarılık belirtisi Gür ve ark.'larının (111) çalışmasında %12 oranında iken, bizim araştırmamızda hiç bir hastada görülmemiştir. Literatürde hastaların hiçbirinde görme bulanıklığı bildirilmemiştir (113). Biz araştırmamızda görme bulanıklığı 2 (%3.8) hastada mevcuttu. Bu hastaların her ikisinin göz muayenesinde retinit saptandı, MR değerlendirmesi normaldi.

Literatürde bildirilen dengesiz yürüme yakınması (114) bizim araştırmamızda 1 (%1.9) hastada saptanmıştır. Bu hastanın EMG araştırması motor ve duysal nöropati ile uyumlu idi.

İncelenen çalışmalardaki fizik muayene bulgularında lenfadenopati (%2.4-23), üfürüm (%2-21.1), hepatomegali (%5.3-55), splenomegali (%9.6-44.1), artrit (%5.7-85) oranında saptanmıştır (112),(113),(115). Çiftçi ve ark.'larının (120) 2005'te yayınlanan çalışmasında, Eylül 2001-Eylül 2003 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki 77 bruselloz tanılı hastanın %25'inde lenfoadenopati, %31'inde hepatosplenomegali saptanmıştır. Bizim çalışmamızda *Brucella* hastalarının 27'sinde (%50.9) herhangi bir bulguya rastlanmazken, 26 (%49.1) hastada en az bir fizik muayene bulgusu vardı. Hastaların %20.8'inde lenfadenopati, %20.8'inde artrit, %17.0'sinde hepatomegali ve %20.8'inde splenomegali olduğu belirlendi. Araştırmamızda hiç bir hastada üfürüm saptanmamıştır. Diğer fizik muayene bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermiştir.

Literatürde incelenen çalışmalarda en sık osteoartiküler tutulum saptanmıştır ve osteoartiküler tutulum oranı %17.3-69 arasında bildirilmiştir (113). Brusellozda artrit, akut dönemde ağrılı olup, etkilenen eklemlerde kızarıklık, sıcaklık artışı, efüzyon ve hareket kısıtlılığı mevcuttur ve sıklıkla monoartrit ya da asimetrik periferik oligoartrit şeklindedir (113). Hastalarımızın 25'inde (%47.2) eklem ağrısı yakınması bulunurken, sadece 3'ünde (%5.7) fizik muayenede eklemde şişlik,hassasiyyet saptanmıştır. Çalışmamızda en sık sistem tutulum eklemlerde (%37.7) gözlenirken, bunu sırasıyla hematolojik (%17.0), nörolojik (%9.5) ve göz (%3.8) tutulumları izlemiştir. Kardiyak tutulum hiç bir hastada saptanmamıştır. Sistemler ayrı-ayrı

değerlendirildiğinde, hematolojik tutulum erkeklerde %23.7 sıklığında gözlenirken, kızlarda hiç hematolojik tutulum yoktu. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada erkeklerde hematolojik tutulum varlığı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.039). Literatürde bununla ilgili bir çalışma yoktu. Erkeklerde hematolojik tutulumun yüksek bulunma sebebi tam olarak tarafımızca açıklanamadı.

Galanakis ve ark.'larının (121) çok merkezli çalışmalarında hastaların tam kan sayımlarda anemi (%14.2-70), lökopeni (%4-33.5), lökositoz (%1.1-22.6), trombositopeni (%1.9-35), trombositoz (%1.3-62.5) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %54.0'ünde anemi, %26.5'inde lökopeni, %6.1'inde lökositoz saptanmış olup bu bulgular literatür ile uyumluydu. Çalışma grubumuzda trombositopeni veya trombozitoz saptanmamıştı. Pansitopeni sıklığı Palanduz ve ark.'larının (115) çalışmasında (%0.9-21) arasında saptanmıştır. Çalışmamızda hiç bir hastada pansitopeni saptanmamıştı. Ülkemizde brusellozun endemik bir hastalık olması nedeni ile pansitopeni veya bisitopeni nedeni ile başvuran hastalarda *Brucella* yönünden aile öyküsünün alınması ve çiğ süt ve/veya süt ürünü tüketiminin olup olmadığının sorgulanması tanıya gidiş açısından büyük değer taşımaktadır.

Brucella tanısında akut faz reaktanları yol göstericidir ve literatürde ESH yüksekliği (%31.2-90.7), CRP yüksekliği (%56.7-97.7) oranında saptanmıştır (121). Çalışmamızda ESH yüksekliği %40.0, CRP yüksekliği %53.8 olarak saptanmış olup bu oranlar literatür ile uyumluydu. CRP ve sedimantasyon ortanca değerleri 1-5 yaş grubunda, diğer yaş gruplarından daha düşük düzeydeydi. Araştırmamızda hem CRP, hem de sedimantasyon ortanca değerleri açısından yaş grupları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık olduğu belirlendi (sırasıyla p=0.024 ve p=0.040). 1-5 yaş grubu arasında CRP ve sedimentasyon değerlerinin daha yüksek bulunması ile ilgili çalışma saptanmadı, nedeni tam olarak açıklanamadı.

Karaciğer retiküloendotelyal sistemin en büyük organı olduğu için brusellozda sıklıkla tutulur. Karaciğer enzimleri genellikle hafif bir yükselme gösterir (57). Hollanda'da yapılan bir çalışmada transaminaz yüksekliği (%18.3-55), hepatik tutulum (%2.7-33.3) oranında saptanmıştır (113). Çalışmamızda hastaların %49.0'unda AST yüksekliği ve %34.7'sinde ALT yüksekliği vardı ve hepatik tutulum %17 oranında idi. Bu bulgular literatür ile uyumluydu. Brusselloziste genitoüriner komplikasyonlar %1-20 olarak bildirilmektedir (58). Madkour ve ark.'larının (12) çocuklarda yaptığı bir çalışmada epididimo-orşit %5.3 oranında bildirilmiştir. Kutanöz, kardiyak ve solunumsal komplikasyonlar da brusellozda nadir olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hiçbir hastamızda genitoüriner, kutanöz, kardiyak ya da solunumsal komplikasyon saptanmadı.

Bruselloz tanısı *Brucella* bakterisinin kan veya dokulardan izolasyonu veya brusellozu düşündüren bulgularla birlikte pozitif seroloji ile konur (7). Brusellozdan kuşkulanılan hastalarda Wright standart tüp aglütinasyon (STA) testinin ≥1:160 titrasyonda pozitifliğinin, bruselloz tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur. Erken tedavi başlanmasının gerekli olduğu durumlarda hızlı tanıda veya kültürün yapılamadığı durumlarda tanıda Wright STA testi kullanılabilir. Brusellozdan kuşkulanılan hastalarda RB testi pozitif saptandığında da tanının, daha özgül olması nedeniyle Wright STA testi ile doğrulanması önerilir. Brusella endokarditi olan hastalarda, Wright STA'nın ≥1:1280 titrede pozitif olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla bu hasta grubunda prognozu öngörmek için Wright STA testinin kullanımı da düşünülebilir (69).

Arabacı ve Oldacay'ın (116) araştırmasında, 2009 yılı boyunca Çanakkale Devlet Hastanesi'nde takipli seroloji ve kültür pozitifliği ile tanı konulan 131 akut bruselloz çalışma grubuna alınmıştır. Bu çalışmada STA testinin duyarlılığı %89, özgüllüğü %99 olarak hesaplanmıştır.

Çeken ve ark.'larının (117) Ocak-Haziran 2007 döneminde Ankara'da yaptıkları çalışmada STA testinin duyarlılığı %92, özgüllüğü %100 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda serum STA pozitifliği %92.2 olarak saptandı ve değerler literatür ile uyumluluk gösteriyordu.

Bruselloz tanısının konulmasında altın standart tanı yöntemi etkenin kan, farklı dokularda ve sıvılarda üretilmesi ile konulur.Purwar ve ark.'larının (118) Ocak 2004-Temmuz 2005 tarihleri arasında Hindistan'ın Karnataka eyaletinde yaptığı bir çalışmada kan kültüründe üreme (%7-72.5) olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızda hastaların %35.8'in kültür sonucu pozitif olarak saptandı.

Bruselloz, hücre içine yerleşebilen bir patojen olması nedeniyle, yinelemeleri ve kronikleşmeyi önlemek amacıyla uzun süreli ve kombinasyon tedavisi gerektirir. Doksisiklin+rifampisin kombinasyonunun, oral bir rejim olması nedeniyle uygulama kolaylığı vardır ve bu nedenle WHO tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir; ancak klinik araştırmalarda bu tedavi rejimiyle relaps riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (88). Akut bruselloz tanısı alan hastalarda tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde DOX-STREP rejimi, DOX-RIF rejimine göre daha düşük tedavi başarısızlığı ve relapsla ilişkili bulunmuştur. Her iki tedavi rejimi arasında yan etki gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Kullanım zorluğu ve uyum sorunu yaşamayacak akut bruselloz tanılı hastalarda öncelikle DOX-STREP kombinasyonunun kullanılması önerilir (123).

İncelenen çalışmalarda çok çeşitli tedavi kombinasyonları kullanılmıştır. Komplikasyonsuz olgularda en sık doksisiklin+rifampisin kombinasyonu (%52.2-70) kullanılırken (109), komplikasyonlu olgularda ise genellikle ikili ve üçlü değişik tedavi kombinasyonları kullanılmıştır (122). Ülkemizde klasik tedavi şemaları ile bildirilen relaps oranları %3.4-13.9 arasındadır. Özellikle tek ajanla yapılan sağaltımlarda bu oran %25 düzeylerine çıkmaktadır (10). Palanduz ve ark.'ları (115) ile Mantur ve ark.'larının (109) yaptığı çalışmalarda hiç relaps bildirilmemiştir. Relapslara genellikle *Brucella'*nın ilaçlara karşı direnç geliştirmesi değil, antimikrobiyal tedavinin erken kesilmesi yol açmaktadır.

Solera ve ark.'larının (124) yürüttüğü randomize, açık etiketli, çok merkezli, 194 hastanın dahil olduğu çalışmada DOX-RIF ile karşılaştırıldığında DOX-STREP tedavi rejimi daha az relaps gelişimi ile ilişkili iken, tedavi başarısızlığı açısından iki tedavi rejimi arasında farklılık saptanmamıştır. DOX-RIF ve DOX-STREP tedavi rejimleri arasında yan etki gelişimi açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır**.** Çalışmamızda hastaların aldıkları ilaç kombinasyonları incelendiğinde en sık "doksisilin+rifampisin" (%49.1; 26 hasta) kombinasyonunun kullanıldığı görüldü. Sadece %1.9 oranda "doksisiklin+streptomisin" kombinasyonu kullanılmıştı.

Hastaların izlemleri ile ilgili yapılan değerlendirmede 7'sinde (%13.2) relaps gelişirken, 45 (%84.9) hastada relapsın olmadığı ve 1 (%1.9) hastanın ise relaps durumunun bilinmediği tespit edildi. Pappas ve ark.'larının (84) yaptığı çalışmada bruselloz tanılı hastalarda relaps oranı ile onların ek hastalığı arasında anlamlı bir saptanmadı. Araştırmamızda bruselloz hastalarında relaps olan 7 hastanın hiç ek bir hastalığı olmadığı belirlendi ve ek hastalık varlığı ile relaps arasında istatistiksel fark bulunamadı (p=0.48). Başvuru şikâyetlerinin dağılımları da relaps olan ve olmayan hastalarda anlamlı düzeyde farklılık göstermiyordu. Murray ve ark'larının (90) yaptığı bir incelemede relaps olan hastalarda eklem tutulumu ve nörolojik tutulum daha fazla oranda görülmüştür. Bizim çalışmamızda relaps olanlarda hiç hematolojik tutulum gözlenmezken, eklem tutulumu %42.9 ve nörolojik+göz tutulumu %28.6 sıklığındaydı. Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı ortancası relaps olmayanlarda relaps olanlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.024). Kaya ve ark.'larının (114) bir araştırmasında relaps olma durumuna göre lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri açısından istatistiksel fark olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) relaps olmayanlarda relaps olanlara göre daha yüksek değerlere sahipti. Bu durum dikkate alınarak bir çocuk bruselloz hastasında relaps gelişmeyeceğini öngörmede NLO değerinin kesim noktası

ROC analiziyle değerlendirildi ve NLO değerinin olası relapsı belirlemede anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (p= 0.024).

Sonuç olarak, çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif, tek merkezli çalışma olması, hasta sayısının yeteri kadar olmamasıdır. Daha çok sayıdaki hasta ile yapılacak randomize, kontrollü çalışmalar ile ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni veya bisitopeni yakınması ile başvuran hastalarda *Brucella* yönünden, çiğ süt ve/veya süt ürünü tüketiminin sorgulanması erken tanı açısından büyük değer taşımaktadır.

6. SONUÇ

1. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çoçuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine 1999-2023 yılları arasında başvuran *Brucella* tanılı 60 hastanın dosyası incelendi. Bruselloz tanılı 60 çocuk hastadan, 2010-2012 yıllarında konulan ancak tanısı yeterli verisine ulaşılamayan 7 (%11.7) hasta çalışmadan çıkarılarak, geriye kalan 53 (%88.3) hasta ile çalışmaya devam edildi.

2. Verileri incelenen 53 hastanın yaş ortalaması 126.8 ±55.3 aydı (ortanca değer:143) Hastaların cinsiyyet dağılımı açısından büyük bir kısmı, 38'i erkekti. Her iki cinsiyette de en sık yaş aralığı 11-18 yaştı (sırasıyla %66.7 ve %55.3). Hastalarının en sık ateş (%73.6) şikâyetiyle başvuru yaptıkları belirlendi. Bu şikâyeti sırasıyla eklem ağrısı, halsizlik, kilo kaybı ve gece terlemesi izledi.

3. Hastaların alınan anamnezlerine göre daha fazla kısmında ,24'ünde (%45.3) pastörize olmayan süt/süt ürünü ile temas öyküsü vardı. Temas öyküsü açısından değerlendirme yapıldığında, 1-5 yaş arası hastalarda pastörize olmayan süt/süt ürünü ile teması olan yok iken, diğer yaş gruplarında temas oranı daha yüksekti.

4. Yapılan Coombslu Wright testine göre 49 (%92.2) hastanın sonucu pozitif olarak bulunmuştu. Hastaların 19'unda (%35.8) kültür sonucu pozitif olarak gelmişti.

5. Hastaların aldıkları ilaç kombinasyonları incelendiğinde ise en sık "doksisiklin+rifampisin" (26 hasta) ve "TMP-SMX+rifampisin" (14 hasta) kombinasyonunun kullanıldığı belirlendi.

6. Hastaların 7'sinde (%13,2) relaps gelişmiş olduğu görüldü. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) relaps olmayanlarda relaps olanlara göre daha yüksek değerlere sahipti, relapsla NLO değerleri arasındakı ilişki anlamlı olarak bulundu.

KAYNAKÇA

1. Sözen TH. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:636-642.
2. Edward JY. Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 th Ed., Philedelphia: Churchill Livingstone, 2000:2386-2393.
3. Lindquist D, Chu CM, Probert SW. Franciella ve Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH, Ed: Manuel of Clinical Microbiology 9th Ed. Washington DC, 2009; 824-834.
4. Zoonotik Hastalıklar Hizmetiçi Eğitim Modülü. ISBN: 978-975-590-328-6. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 799. 2011.
5. Doğanay M, Meşe AE. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008;897-908.
6. Sümerkan B. Brucella Türleri. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2237-2243.
7. Doğanay M, Meşe AE. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008;897-908.
8. Altay G. Kültür pozitif 70 bruselloz hastasının klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının E-Test yöntemi ile incelenmesi. Uzmanlık tezi, 2008.
9. Çelebi Ö. Kars yöresinde koyun atıklarının brusellozis yönünden seroepidemiyolojik olarak araştırılması. Yüksek lisans tezi Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars, 2004.
10. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de Bruselloz:Genel bakış Klimik Dergisi 2006; 19(3):87-97.
11. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brusellozis. Lancet Infect Dis 2006; 6:91–99.
12. Madkour MM. Bruselloz. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
13. Bruselloz istatistik verileri . Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. [erişim 6 Ekim 2022].
14. Annual Epidemiological Report for 2020: Brucellosis Solna: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).
15. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. EFSA J. 2021;19(12):e06971.
16. Çakır Ş, Yıldırım M. Control and eradication strategies of brucellosis small ruminants in Turkey. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2018; 2:98-104.
17. Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(5):e0010404.
18. Bruselloz İstatistik Verileri. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı.
19. Çakır Ş, Yıldırım M. Control and eradication strategies of brucellosis small ruminants in Turkey. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2018;(2)98-104.

20. Haque N, Bari MS, Hossain MA, et al. An overview of Brucellosis. Mymensingh Med J. 2011;20(4):742-747.

21. Ergönül O, Zeller H, Kiliç S, et al. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. Int J Infect Dis. 2006;10(6):465-469.

22. Gül HC, Erdem H. Brucellosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020: 2753-2758.

23. Nicoletti P. Relationship between animal and human disease. In: Young EJ, Corbel MJ, eds. Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects. 1st ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1989: 41-43.

24. Garrity GM, Holt JG. Taxonomic outline of the Archaea and Bacteria, p. 155-166. In D. R. Boone and R.C. Castenholz (ed), Bergey's Manual of systematic Bacteriology, 2nd ed. vol. 1 Springer-Verlag. 2001; New York.

25. Erdenliğ S. Türkiye'de brucella kökenleri. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 2003; 214-216.

26. Aras Z, Ateş M, Uçan US. Brucella suşlarının identifikasyonu ve biyotiplendirilmesi. Vet. Bil. Derg, 2009; 25, 1-2:51-59.

27. Cengiz AT, Dolapçı Gİ. Brucella'ların özellikleri ve brusellozda tanı yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 1997; 50(1): 41-46.

28. Gürler N. Brusellozda bakteriyolojik tanı yöntemleri. Klimik Derg, 1990; 3(1): 21-2.

29. Eduardo G, Carlos C. Brucella. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR Eds. Infectious Diseases. 2nd Ed., Philedelphia: W.B. Saunders Company, 1998:1837-1845.

30. Doğanay M, Meşe AE. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:897-908.

31. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Elsevier Principles and practice of infections Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2669-2674.

32. Lindquist D, Chu CM, Probert SW. Franciella ve Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH, Ed: Manuel of Clinical Microbiology 9th Ed. Washington DC, 2009; 824-834.

33. Türkçapar N, Kurt H. Bruselloz. Uzun Ö, Ünal S (eds). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. 2002; cilt:2 Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 1015-1024.

34. Baysal B. Brucella. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş, (Ed), 1999; 571–577, Güneş Kitabevi, Ankara.

35. Serttaş B. Isparta ili ve ilçelerinde çiğ sütlerde Brucella abortusa karşı oluşturulan antikorların Elisa ve ring testi ile araştırılması. Yüksek Lisans tezi, 2006.

36. Altay G. Kültür pozitif 70 bruselloz hastasının klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının E-Test yöntemi ile incelenmesi. Uzmanlık tezi, 2008.

37. Erdenliğ S, Şen A. Koyun atıklarından izole edilen Brucella cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Vet. Mikrobol Derg, 2000; 31 (2): 31-42.

38. Murray PR, Rosenthal KS, MA Pfaller, et al. Medical Microbiology. 9th ed. Amsterdam: Elsevier Inc., 2021; 293-306.

39. Rowlinson MC, Lee P. 16.6 *Brucella* spp.—Brucellosis. In: Snyder JW, Leber AL, eds. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 4th ed. Washington DC: ASM Press, 2016: 16.6.1-16.6.12.

40. Moyer NP, Holcomp LA, Hausler WJ. Brucella In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HG, Shadomy HJ (eds) Manuel of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. 1991; Washington DC: ASM pres, 457-462.
41. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. Francisella ve Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA, Eds. Klinik Mikrobiyoloji. 9. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., 2009: 815-828.
42. Kaya S. 44 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. Klimik Derg, 2007; 20(1): 17-19.
43. Doğanay M. Aygen B. Human brucellosis: an overview. Int J Infect Dis. 2003;7:173-182.
44. Gorvel JP, Moreno E. Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Vet Microbial*, 2002; 90:281-297.
45. Durmus A, Karahocagil MK, Akdeniz H, Karsen H,Baran A, Evirgen Ö. Hematological complications in 787 cases of acute Brucellosis in Eastern Turkey. Turk Med Sci, 2008; 38: 421-424.
46. Elaldı N. Sorunlu Enfeksiyonlar. Tanı ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar. Brusella. 3. Türkiye EKMUD Kongresi, 2010; 145-150.
47. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis Review. Lancet Infect Dis, 2007; 7:775-786.
48. Celi J. Surviving inside a macrophage: The many ways of Brucella. Resarch in Microbiology, 2006; 157:93-98.
49. Yingst S, Hoover DL. T cell immunity to Brucellosis. Critical Reviews in Microbiology, 2003; 29:313-331.
50. Gül HC, Erdem H. Brucellosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020: 2753.
51. Nicoletti P. Relationship between animal and human disease. In: Young EJ, Corbel MJ, eds. Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects. 1st ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1989: 41-43.
52. Brucellosis in humans and animals. Geneva: World Health Organization. [erişim 14 Mayıs 2022].
53. Brucellosis Reference Guide 2017. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
54. Çokça F. Bruselloz: Tanı ve tedavi güçlüğü yaşanan olgulara yaklaşım. 2006; EKMUD Bilimsel Platformu.
55. Geyik MF, Gür A, Nas K, Çevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss med WKLY 2002; 132: 98104.
56. Şenol Ş, Yamazhan T, Gökengin D. Akut prostatit ile seyreden seronegatif bir bruselloz olgusu. Klimik Derg 2004; 17(3): 209-210.
57. Ariza J, Pigrau C, Canas C, Marron A, Martinez F, Almirante B, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. Clin Infect Dis. 2001; 32:2024-2033.
58. Namiduru M, Karaoğlan I, Yılmaz M. Guillain-Barre syndrome associated with acut neurobrucellosis. Int J Clin Pract 2003; 57: 919-920.
59. Sırmatel F, Akarsu E. Olgu raporu: Subakut tiroiditle seyreden bir brusellozis olgusu. Mikrobiyol Bült 2004; 38: 149-153.
60. Alkan BM, Çalap B. Brusella'da kas iskelet sistemi bulguları. Fiziksel Tıp 2004; 7(2): 99-104.
61. Bayram A, Uğurlu H, Erdoğan H. Brusellaya bağlı servikal spondilodiskitis. Genel Tıp Derg 1998; (2): 81-83.

62. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Ibanez D, Garcia-Pais MJ. Osteoarticular Complications of Brucellosis in an Atlantic Area of Spain. The Journal of Rheumatology 1999; 26:1 :141-144.
63. Sarı İ. Hematolojide sık görülmeyen infeksiyonlar: Bruselloz. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi. 2009; 115-118.
64. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 2005; 102-105.
66. Alptekin N, Bilgic A. Brucellosis. Türkiye Klinikleri. 2003; 3: 97-106.
67. Aktaş O. Brusellozda mikrobiyolojik tanı. Ankem Derg 2003; 17(3): 336-339.
68. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. Klimik Derg 2005; 18(1):102-105.
69. The Turkish Clinical Microbiology and Infectious Diseases Society (KLİMİK) Evidence-Based Guideline for the Diagnosis and Treatment of Brucellosis, 2023; 36(2): 86-123
70. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. Lancet Infect Dis. 2007;7(12):775-786.
71.Mantur BG, Mulimani MS, Bidari LH, et al. Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis. Int J Infect Dis. 2008;12(3):303–307.
72. Gül HC, Erdem H. Brucellosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020: 2753-2758.
73. Nicoletti P. Relationship between animal and human disease. In: Young EJ, Corbel MJ, eds. Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects. 1st ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1989: 41-43.
74. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00073-19.
75. Christoforidou S, Kyritsi M, Boukouvala E, et al. Identification of *Brucella* spp. isolates and discrimination from the vaccine strain Rev.1 by MALDI-TOF mass spectrometry. Mol Cell Probes. 2020;51:101533 .
76. . Navarro E, Segura JC, Castaño MJ ve diğ. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of Brucella melitensis DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. Clin Infect Dis. 2006;42(9):1266–1273.
77. Queipo-Ortuño MI, Colmenero JD, Baeza G, et al. Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) assay with serum and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay with whole blood samples for the diagnosis of human brucellosis. Clin Infect Dis. 2005;40(2):260–264.

78. Newby DT, Hadfield TL, Roberto FF. Real-Time PCR Detection of *Brucella abortus:*a Comperative Study of SYBR Green I,5'-Exonuclease, and Hybridization Probe Assays. *A*ppl EnvironMicrobiol. 2003;69(8):4753-4759.
79.Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc. 2013;8(1):34–41.
80. Sisirak M, Hukić M. Evaluation and importance of selected microbiological methods in the diagnosis of human brucellosis. Bosn J Basic Med Sci Udruženje Basičnih Med Znan Assoc Basic Med Sci. 2009;9(3):198–203.

81. Ruiz-Mesa JD, Sánchez-Gonzalez J, Reguera JM, et al. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. Clin Microbiol Infect. 2005;11(3):221–225.
82. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. Klimik Dergisi 2003; 16(1):211-213.
83. DynaMed Editorial Team. Brucellosis. DynaMed. 2014 Mar 18. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; 2014.
84. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. N Engl J Med. 2005;352(22):2325–2336.
85. Gram negative facultatively anaerobic bacilli and coccobacilli. in: Bailey and Scott‟s Diagnostic Microbiology. Edited by: Baron EJ, Fenegold SM. 8th 2008; 408-430.
86. Aliskan H. at all The value of culture and serrological methods in the diagnosis of human brucellosis 2008; 42(1): 185-195.
87. Bilgehan H. Bruselloz tanısında aglütinasyon. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Barış Yayınları 2002: 223:8.
88. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al; International Society of Chemotherapy; Institute of Continuing Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med. 2007;4(12):e317.
89. Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. Swiss Med Wkly. 2004;134(37-38):564-568.
90. Murray PR, Rosenthal KS, MA Pfaller, et al. Medical Microbiology. 9th ed. Amsterdam: Elsevier Inc., 2021; 293-306.
91. Akova M, Gür D, Livermore DM, Kocagöz T, Akalin HE. In vitro activities of antibiotics alone and in combination against *Brucella melitensis* at neutral and acidic pHs. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(5):1298-1300.
92.Atkins HS, Spencer S, Brew SD, et al. Evaluation of azithromycin, trovafloxacin and grepafloxacin as prophylaxis against experimental murine *Brucella melitensis* infection. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(1):66.
93. Solera J, Beato JL, Martínez-Alfaro E, Segura JC, de Tomas E; Grupo de Estudio de Castilla la Mancha de Enfermedades Infecciosas Group. Azithromycin and gentamicin therapy for the treatment of humans with brucellosis. Clin Infect Dis. 2001;32(3):506-509.
94. Arapović J, Kompes G, Dedić K, et al. Antimicrobial resistance profiles of human *Brucella melitensis* isolates in three different microdilution broths: the first multicentre study in Bosnia and Herzegovina. J Glob Antimicrob Resist. 2022;29:99-104.
95. Parlak M, Güdücüoğlu H, Bayram Y, et al. Identification and determination of antibiotic susceptibilities of *Brucella* strains isolated from patients in van, Turkey by conventional and molecular methods. Int J Med Sci. 2013;10(10):1406-1411.
96. Bakıcı MZ, Kıvanç Ö, Işık M. Bölgemizden izole edilen Brucella cinsi bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. C.Ü Tıp fakültesi Derg. 2001; 23(3): 131-134.
97. Kaya S. Bruselloz ve tedavi sorunu. İnfeksiyon dergisi (Turkish Journal of Infection).2006; 20(3): 227-230.
98. Ural O. Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. Xıı. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hasatalıkları Kongresi. 2005: 106-108.
99. Yılmaz M. Bruselloz. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar I. Sempozyum Dizisi. 2007;55:215-226.
100. Korkmaz S, Candan F, Kılıçlı FM, Bakıcı MZ. Brusellozlu olgularda tanısal yaklaşım: Olgu Sunumu. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27 (2): 83–87.
101.Çakır Ş, Yıldırım M. Control and eradication strategies of brucellosis small ruminants in Turkey. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2018;(2)98-104.

102. Tuon FF, Cerchiari N, Cequinel JC, et al; Brucellosis Workgroup. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2017;50(4):458-464.
103. Robichaud S, Libman M, Behr M, Rubin E. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. Clin Infect Dis. 2004;38(12):e119-122.
104. Zervos MJ, Bostic G. Exposure to *Brucella* in the laboratory. Lancet. 1997;349(9052):651.
105. Third case of rifampin/penicillin-resistant strain of RB51 brucella from consuming raw milk, January 24, 2019. Pennsylvania Department of Health.
106. Brucellosis Reference Guide 2017. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
107. Third case of rifampin/penicillin-resistant strain of RB51 brucella from consuming raw milk, January 24, 2019 . Pennsylvania Department of Health.
108. American Academy of Pediatrics. Brusellozis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA, Eds. Red Book:2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th Ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:273-276.
109. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV. Childhood brusellosis-a microbiological,epidemiological and clinical study. J Trop Pediatr 2004; 50:153-157.
110. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Tülek N, Tekin-Koruk S, Arslan S, Tuncer-Ertem G, Koruk İ, Demiröz AP. Bir eğitim hastanesinin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. Klimik Derg 2005; 18(3):94-98.
111. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Çevik R, Saraç J, Hosoglu S. Complications of brusellozis in different age groups:A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Medical Journal 2003; 44(1):33-44.
112. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complication, and treatment outcome of brusellozis in Turkish children. Pediatrics International 2009; 51:114-119.
113. Ertek M, Yazgı H, Kadanalı A,Özden K, Taşyaran MA. Complications of Brucella infection among adults:An 18 year retrospective evaluation. Turk J Med Sci. 2006; 36(6):377-381.
114. Kaya O, Akçam FZ, Avşar K, Tığlı A, Yaylı G. Bruselloz:75 olgunun klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2006; 26:623-629.
115. Palanduz A, Telhan L, Kadıoğlu LE, Erdem E, Öztürk AO. Çocukluk çağında bruselloz:43 olgunun değerlendirilmesi. Çocuk Enf Derg 2007; 1:139-142.
116.Arabacı F, Oldacay M. Evaluation of serological diagnostic tests for human Brucellosis in an endemic area. J Microbiol Infect Dis. 2012;2(2):50-56.
117. Çeken S, Kaygusuz S, Kılıç D, Ağalar C. [Diagnosis of acute brucellosis by polymerase chain reaction technique]. Turk Hij Den Biyol Derg. 2015;72(2):918.
118. Purwar S, Metgud SC, Mutnal MB, Nagamoti MB, Patil CS. Utility of serological tests in the era of molecular testing for diagnosis of human brucellosis in endemic area with limited resources. J Clin Diagn Res. 2016;10(2):DC26-29.
119. Uluğ M, Uluğ Can N. Brusellozlu 78 Olgunun Değerlendirilmesi. Klimik Derg. 2010; 23(3): 89-94.
120. Ciftçi C, Ozoğ F, Oztekin A, et al. Comparison of the serological tests used for the laboratory diagnosis of brucellosis. Mikrobiyol Bul. 2005;39(3):2919.
121. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brusellosis in Northwestern Greece:a retrospective analysis. Eur J Pediatr. 1996; 155:1-6.

122. Bulut İK, Bulut MO, Büyükayhan D, İçağasıoğlu D, Kara S, Tanzer F, Gültekin A, Cevit Ö. Çocukluk çağında bruselloz:Takip edilen olguların incelenmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27(4):133-136.
123. Majzoobi MM, Hashmi SH, Emami K, Soltanian AR. Combination of doxycycline, streptomycin and hydroxychloroquine for short-course treatment of brucellosis: a single-blind randomized clinical trial. Infection 2022;50(5):1267-1271.
124. Solera J, Rodríguez-Zapata M, Geijo P, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(9):20617.