T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI
KLİNİĞİ

BRUSELLOZ TANISIYLA İZLENEN ÇOCUK OLGULARIN HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Metin ÖZEL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasan KAHVECİ

ERZURUM-2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : Metin ÖZEL **UZMANLIK DALI: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**

TEZİN ADI: Hastanemizde Bruselloz Tanısıyla İzlenen Çocuk Olguların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi.

1- Sayfa Sayısı	**: 64**
2- Tablo Sayısı	**: 8**
3- Şekil Sayısı	**: 1**
4- İstatistik Sayısı	**: 24**
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	**: 197, BAŞARILI**
6- Yazı Tertibi	**: BAŞARILI**
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	**: BAŞARILI**
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	**: BAŞARILI**
9- Orijinal Olup Olmadığı	**: ORİJİNAL**

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Hasan KAHVECİ
Erzurum BEAH Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu

Üye
Doç. Dr. Atilla ÇAYIR
Erzurum BEAH Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Eğitim Sorumlusu

Üye
Yrd.Doç. Dr. Mustafa KARA
Erzurum Atatürk Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ONAY
Baştabip
İmza-Mühür

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tanım 3
2.2. Tarihçe 3
2.2.1. Epidemiyoloji: 4
2.3. *Brucella* Cinsi Bakterilerin Genel Özellikleri 5
2.3.1. Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikleri 5
2.3.2. Rezervuarları 6
2.4. Patogenez 7
2.5. Dirençlilik Özellikleri 8
2.6. Antijenik Özellikler 8
2.7. Bulaş Yolları 9
2.8. Brusellozun Laboratuar Tanısı 10
2.8.1. Bakteriyolojik Tanı 10
2.8.2. Serolojik Tanı 11
2.9. Hızlı Aglütinasyon Testleri 11
2.9.1. Lam Aglütinasyon Testi 11
2.9.2. Serum Aglütinasyon Testi (3) 12
2.9.3. Rivanol veya Merkaptoetanol (2-ME) Testleri: 12
2.9.4. Coombs Testi 12
2.9.5. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 13
2.9.6. Kompleman Fiksasyon Testi (CFT) 13
2.9.7. Radyoimmunoassay (RIA) 14

2.9.8. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFA) 14
2.9.9. Persistan Antikor Testleri 14
2.9.10. İmmuno Western Blotting 14
2.10. Allerjik Tanı 15
2.11. Serolojik Çapraz Reaksiyonlar 15
2.12. Moleküler Tanı 15
2.12.1. Bruselloz Tanısında PCR Yöntemi 15
2.13. Radyolojik İnceleme 16
2.14. Klinik Özellikleri 16
2.15. Komplikasyonlar 18
2.15.1. Osteoartiküler Enfeksiyonlar 18
2.15.2. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları 18
2.15.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonları 19
2.15.4. Gastrointestinal/Hepatobilier Sistem Enfeksiyonları 19
2.15.5. Ürogenital Sistem Enfeksiyonları 19
2.15.6. Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonları 20
2.15.7. Cilt Enfeksiyonları 20
2.15.8. Oküler Enfeksiyonlar 21
2.15.9. Hematolojik Sistem 21
2.15.9.1. Eritrositler 21
2.16. Korunma ve Kontrol 25
2.17. Bağışıklık 26
2.18. Antibiyotik Duyarlılık ve Tedavi 26
2.19. Brusellozun Tedavisi 27
3. MATERYAL VE METOD 30
3.1. Antijenler 31
3.1.1. Rose Bengal Antijeni 31
3.1.2. Wright Antijeni 31
3.2. Serolojik Testlerin Uygulanması 31
3.2.1. Rose-Bengal Testi (RBT) 31
3.2.2. Wright Tüp Aglütinasyon Testi 32
3.2.3. Coombs Testi 33

4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 47
7. KAYNAKLAR 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Konağa göre brusella türleri 7
Tablo 2. Çocuklarda yaşa göre eritrosit değerleri (Ortalama ve -2SD (Standart sapma) 22
Tablo 3. Çocuklarda yaşa göre lökosit değerleri 23
Tablo 4. Bruselloz Tanısıyla İzlenen Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri 35
Tablo 5. Bruselloz olgularının laboratuvar bulguları 36
Tablo 6. Bruselloz olgularının maksimum ve minimum laboratuvar değerleri 37
Tablo 7. Hastalara verilen tedavi protokolleri 38
Tablo 8. İlk kür tedavi sonrası hastaların durumu 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bruselloz hastalarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı 34

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

°C	Santigrat derece
BT	Bilgisayarlı Tomografi
D.S.Ö	Dünya Sağlık Örgütü
DIC	Dissemine İntravasküler Kuagülasyon
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Hb	Hemoglobin
IFA	İndirekt Floresan Antikor
Ig	İmmünglobulin
İTP	İmmün Trombositopenik Purpura
KFT	Kompleman Fiksasyon Testi
KK	Kırmızı Küre
LPS	Lipopolisakkarit
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Volümü
ME	Merkaptoetanol
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PG	Peptidogalikan
PMNL	Polimorfnüveli lokosit
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RB	Rose Bengal
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
RES	Retiküloendotelyal Sistem
RIA	Radyoimmunoassay
Rtc	Retikülosit
SAT	Serum Aglutinasyon Testi
sLPS	Somatik Lipopolisakkarit
STA	Serum Tüp Aglutinasyonu

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her konuda desteğini gördüğüm, tez çalışmalarımın büyük bir titizlikle yürütülmesini sağlayan tez danışmanım sayın hocam Uz. Dr. Soner Sertan KARA'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm Eğitim sorumlusu değerli hocalarım Doç. Dr. Hasan KAHVECİ ve Doç. Dr. Atilla ÇAYIR'a çok teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerinden azami ölçüde yararlandığım eski eğitim sorumlum Uz. Dr.FatihYILDIZ' teşekkür ederim. Tez çalışmalarımda bilgilerine başvurduğum, değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın her döneminde desteklerini, sevgilerini esirgemeyen sevgili aileme ve tüm zorlukların üstesinden gelmemde yardımcı olan ve her konuda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Emine Canpolat ÖZEL'e teşekkür ederim.

Erzurum 2017 **Dr. Metin ÖZEL**

ÖZET

Bruselloz Tanısıyla İzlenen Çocuk Olguların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda bruselloz tanısı almış hastaların demografik özellikleri, serolojik ve hematolojik bazı laboratuvar parametrelerinin hastalığın prognozu üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metodlar: Çalışmaya, 01 Nisan 2015 – 01 Şubat-2017 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalında, yatırılan veya ayaktan takip edilen 0-16 yaş arası, bruselloz tanısı almış 110 hasta dahil edildi. Bruselloz tanısı için Rose Bengal, STA, Coombs testi kullanıldı ve ≥1/160 titreler anlamlı kabul edildi. Hastaların hematolojik parametleri için tam kan , akut faz reaktanı olarak CRP düzeyi ve biyokimyasal parametreleri çalışıldı.

Bulgular: Yüzon bruselloz olgusunun 84 (% 76,3) 'ü erkek, 26 (% 23,7) 'sı kızdı. Hastalarda daha sık anemi lokopeni, trombositopeni gibi hematolojik değişiklikler görüldü. Bruselloz hastalarında, ortalama lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları, hemoglobin düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük, ALT ve AST değerleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Olguların CRP değerleri ile Brucella Rose Bengal,STA ve Coombs aglütinasyon titresi, ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. CRP değerleri ile hemoglobin değerleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çocukluk çağı brusellozunda hematopoetik sistem tutulumu sıklıkla gözükmektedir. Hematolojik komplikasyonlar hastalığın şiddetine göre geniş bir dağılım göstermektedir. Bu hastalığın prognozunu belirlemede hematolojik tutuluma ait tetkiklerin yeterli olmadığı kanatindeyiz. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, C-reaktif protein, trombosit, lenfosit, nötrofil, lenfosit, çocuk

ABSTRACT

Evaluation of HematologicParameters of ChildrenwithBrucellosis

Objective: We aimed to investigate the demographic features, serological and hematological laboratory parameters of patients with brucellosis in our study on the prognosis of the disease.

Material and Methods: This study included 110 patients who had been diagnosed brucellosis aged between 0-16 years with inpatient who had not detected any disease aged between 0-16 years, irrespective of age and gender differences at the Department of Child Health and Diseases, Erzurum Regional Educationand Research Hospital, Department of Pediatric Infection between 01 april 2015 and 01 February 2017. Patient demographics such as age and gender, and laboratory parameters were obtained prospectively from patient files and records of our hospital. Brucella Rose Bengal ,STA,Coombs test was used for the diagnosis of brucellosis and ≥1/160 titers were considered significant. Whole blood analysis for hematological parameters, Creactive protein (CRP) levels as an acute-phase reactant and biochemical analysis of patients were studied in our hospital laboratory. **Results:** Of the 110 patients with brucellosis, 84 (% 76,3) were males and 26 (% 23,7) were females. There was no significant difference according to gender ($p>0.05$). Statistically significant note correlation werefound between CRP levels with Brucella STA agglutination titer, ALT and AST levels and a negative correlation with hemoglobin levels in patients with brucellosis ($p <0.05$).

Conclusion: Hematopoietic system involvement is frequently seen in child hood brucellosis. Hematologic complications have a wide distribution according to the severity of the disease. We are on the wing that hematologic involvement in determining the prognosis of this disease is not sufficient. There is a need forfurther study.

Key Words: Brucellosis, C-reactive protein, platelet, lymphocyte, neutrophil, lymphocyte, Child.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bruselloz, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen, ciddi ekonomik kayıplara neden olabilen zoonotik bir hastalıktır (1). İnsanlara sıklıkla kontamine materyallerin doğrudan teması veya enfekte koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların plasentası ve idrarı ile temas veya bu hayvanların iyi pişirilmemiş veya kontamine etinin, sütünün ve süt ürünlerinin oral yolla alınmasıyla bulaşır. Hastalık, tedavi edilmediğinde çeşitli organlara yerleşerek kronikleşme eğilimindedir (1).

İnsanlarda bruselloz bulgu ve belirtileri oldukça farklıdır. Bu nedenle, hastalık gözden kaçabilmekte, belirtiler uzun seyredebilmekte, hastada çalışma gücü kaybı ve psikolojik sıkıntılar oluşturabilmektedir (2). Hiçbir bulgu vermeden tesadüfen saptanan seroloji pozitifliği olabileceği gibi, endokardit, nörobruselloz gibi çok ağır klinik tablolarla da kendini gösterebilir. Belirti ve bulgularının özellikli olmaması nedeniyle iyi bir anamnez hastalığın tanısı için çok önemlidir. Hastalığın klinik bulguları 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. Fizik muayenede en sık artrit ve hepatosplenomegali saptanmaktadır. Laboratuvar bulguları ise tutulan organ ve sisteme bağlı olarak değişmektedir. Karaciğer tutulumunda ALT, AST yüksekliği, hematolojik sistemin tutulumunda anemi, lökopeni, lökositoz, trombositoz, trombositopeni ve nadiren pansitopeni tablosu görülebilir. Brusellozun kesin tanısı mikroorganizmanın kan, kemik iliği veya diğer dokularda gösterilmesi ile konulur. Etkenin kan ve diğer dokulardan kültür ve Real-time PZR gibi nükleik asit amplifikasyonunun gerçek zamanlı saptanmasına olanak tanıyan moleküler yöntemlerle izole edilmesi ile tanı konur. Kültürde üremenin yavaş olması nedeni ile serolojik testler tanıda sıklıkla kullanılır (3). Klinik bulguları olan hastalarda Rose Bengal, Standart tüp (Wright) aglütinasyonu (SAT) ve modifikasyonu olan Coombs anti-brusella testleri, Brucella CAPT ve ELISA testlerinde saptanacak pozitiflikler tanısaldır. En sık kullanılan serolojik test olan SAT'ta 1/160 ve daha yüksek titrede değerler veya bir hafta ara ile iki serum örneğinde 4 kat artış olması tanıyı destekler (2).

Hastalığın tedavisi en az 6 hafta süreyle olmalı ve hastalarda kombine tedavi rejimleri uygulanmalıdır. Komplikasyonlara göre tedavinin süresi ve rejimi

değişkenlik göstermektedir. Komplikasyon bulgusu olmayan brusellozun tedavisinde Amerikan Pediatri Akademisinin tedavi önerisi 8 yaşın üzerindeki hastalara oral tetrasiklin + rifampisin, 8 yaşın altındaki çocuklarda ise trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMZ) + rifampisin kombinasyonunun en az 6 hafta süre ile kullanılması şeklindedir. Hastada septik bulgular veya endokardit, menenjit ve osteomyelit gibi komplikasyonların varlığında kombinasyon tedavisine ilk 14 gün için streptomisin veya 7-10 gün gentamisin eklenmektedir (4). En sık karşılaşılan komplikasyonlardan olan brusella artritinde tedavi süresi 8-12 hafta, ikili veya üçlü antibiyotik tedavisi şeklindedir (4).

Bu çalışmada Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon kliniğinde bruselloz tanısı konulan çocuk hastaların hematolojik parametrelerin bu hastalığın tanı, takip ve prognuzu belirlemedeki yeri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Bruselloz, brucella cinsi bakterilerle oluşan, tüm dünyada, özellikle akdeniz ülkeleri ve Türkiye'de insan ve hayvanlarda endemik olarak görülen zoonotik bir hastalıktır. Bruselloz aslında hayvanların hastalığı olup bazen insanlarda da hastalığa neden olan patojenlerle ortaya çıkan hastalıklara verilen genel isimdir (2).

2.2. Tarihçe

Hastalık ilk kez Malta Adası'nda saptandığından "Malta Humması","Akdeniz Humması" ya da "Gibraltar Humması''; tipik ateş trasesi nedeni ile Dalgalı Humma (Ondülan ateş)"; koyunlardan insanlara bulaşması nedeni ile halk arasında "Koyun hastalığı" veya "peynir hastalığı" gibi isimlerle de anılır.

Hastalık ilk olarak Hippocrates tarafından "humma" olarak tanımlanmıştır. Marston, 1861 yılında brusellozu diğer klinik ateşli hastalıklardan ayırarak ilk olgu bildirimini yapmıştır. Etken 1886'da bu hastalık nedeni ile ölen kişilerin dalaklarından Bruce tarafından izole edilmiş, "*Micrococcus melitensis*" olarak adlandırılmıştır. Tür ismini ilk defa Malta adasında görülmesinden dolayı, Romen dilinde Malta anlamına gelen 'melita' kelimesinden almıştır. 1918 yılında keşfeden kişinin adına ithafen "*Brucella melitensis (B. melitensis)*" olarak adlandırılmasına karar verilmiştir. 1897 yılında M.L. Hughes hastalığı Malta humması ve Dalgalı Humma olarak adlandırmış, aynı yıl Bernard Bang Danimarka' da sığırlardan bakteriyi izole etmeyi başarmıştır. Sığır fetuslarından elde edilen ve düşüğe neden olan bu bakteriye "*Bacillus abortus*" ismi verilmiştir. Wright bruselloza yakalanan hastaların ve aşılı hayvanların kanında *B. Melitensis*' e karşı aglutininlerin varlığını göstermiş; ayrıca hastalığın tanısı için günümüzde kullanılmakta olan serum aglutinasyon testini gerçekleştirmiştir. Zamit 1905' te Malta' da bruselloz rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş ve o dönemde askeri personelin, pastörize edilmemiş keçi sütünü tüketmesi engellenerek hastalık insidansında dramatik azalma sağlanmıştır (5).

Türkiye'de ilk bruselloz olgusu Abdulkadir Noyan tarafından 1. Dünya savaşı sırasında, 1915 yılında Kuleli Askeri Hastanesinde yatmakta olan bir erde tarif edilmiş, sığırlarda 1931 yılında Zühtü Berke, koyun ve keçilerden 1943 yılında Gölem tarafından *Brucella* bakterileri izole edilmiştir (5).

2.2.1. Epidemiyoloji:

Bruselloz, sık görülen zoonotik bir hastalık olup, hemen tüm enfeksiyonlarda hayvanlardan doğrudan ya da dolaylı yollarla insanlara geçiş söz konusudur. Ekonomik kayıpların yanı sıra insan sağlığını etkilemesi nedeniyle ülkemizde ve tüm dünyada salgın hayvan hastalıkları ile mücadelede ilk sıralarda yer almaktadır (2, 6, 7). Gelişmekte olan ülkelerde, beslenme alışkanlığının farklı olması nedeniyle toplumun birçok kesiminde görülür. *Brucella* enfeksiyonu insanlara çeşitli yollardan bulaşmakla birlikte, en sık bulaş yolları şu şekildedir (8).

- Enfekte hayvan dokuları, kanı veya lenfasının, bütünlüğü bozulmuş deri veya konjunktivaya direkt teması,
- Enfekte et veya süt-süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması,
- Enfeksiyöz aerosollerin hava yolu ile alınması

Hastalık tüm dünyada görülebilmekle beraber sıklıkla Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da görülmektedir(9). Bruselloz birçok ülkede hem hayvanlarda hem insanlarda bildirimi zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, resmi rakamlar gerçek enfekte insan sayısını yansıtmamaktadır. Bazı gelişmiş ülkelerde dahi insidans resmi rakamların gösterdiğinden 15-20 kat fazla olabilmektedir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) kayıtlarına göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni vaka belirlenmektedir (10). Ülkemizde hastalık en sık Sağlık Bakanlığının 2003 verilerine göre %49 oranında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde, görülmekle birlikte, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %21.7, İç Anadolu Bölgesi'nde %19.9, Ege Bölgesi'nde %5 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir. Bildirilen olguların sadece %0.1'i Karadeniz Bölgesi'nde görülmüştür (11). Hastalığın kontrolünde hayvanların aşılanması oldukça önem arz eder. Gelişmekte olan ülkelerde, beslenme alışkanlığının farklılıkları sebebiyle toplumun

birçok kesiminde hastalık görülür (12). Bazı gelişmiş ülkelerde bruselloz hayvanlar arasında tamamen ortadan kaldırımış olmakla birlikte, ülkemizde halen hayvanlar arasında sık görülen bir hastalıktır. Ülkemizde bruselloz için temel bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Özellikle kırsal kesimde sütler pastörize edilmemektedir. Ülkemizde sıklıkla hayvanlardan sağılan sütlere, hiçbir ısıtma işlemi uygulanmadan peynir mayası ilave edilir veya santrifüj esasına dayanan yağ makinelerinden krema yağlar elde edilir. Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir, çünkü yoğurt, sütün kaynatılması ve mayalama işlemi sırasında asidik ortam oluşması nedeniyle bulaş için kaynak oluşturmaz (13). Kırsal kesimlerde sıklıkla *B.melitensis* enfeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha sık *B. abortus* enfeksiyonu görülür. Ülkemizde *B.suis*'e ait enfeksiyon bildirilmemiştir (14). Ülkemizde *B. canis*'e bağlı olgular daha çok köpeklerle mesleki olarak ilgilenenlerde sık görülmüştür (15-19).

2.3. *Brucella* Cinsi Bakterilerin Genel Özellikleri

Brucella cinsinde, konak tercihleri, kültür, metabolik ve antijeniközelliklerine göre, klasik olarak bilinen 6 tür tanımlanmıştır. *B.melitensis* (koyun vekeçiler), *B.abortus* (sığır), *B.suis* (domuzlar), *B.ovis* (koçlar), *B.canis*(köpekler) ve *Brucella neotomae* (orman fareleri) olmak üzere 6 türü bulunmaktadır. *B.melitensis*'in 3, *B.abortus*'un 9, *B.suis*'in 4, *B.ovis*, *B.canis* ve *B.neotomae*'nin birer tane serotipi mevcuttur (20).

İnsanlarda hastalık etkeni olan brusella bakterilerinden *B.melitensis* esas olarak koyun ve keçilerde B.abortus daha çok sığır ve mandalarda, *B.suis* domuzlarda bulunur. Köpeklerde bulunan *B.canis*'in insanlarda hastalık yapması cok nadirdir (21).

2.3.1. Morfoloji, Boyanma ve Biyokimyasal Özellikleri

Brucella bakterileri, küçük (0.5-0.7µm eninde, 0.6-1.5µm boyunda), hareketsiz, sporsuz, gram negatif kokobasillerdir. Genellikle tek veya çift, kısa zincirler şeklinde görülürler (22-24). Sıvı besiyerinden hazırlanan preparatlarda 4-

6’lı zincirler halinde bulunur. İn vivo ortamda bakteri hücrenin içinde sıkıca kümelenmiş şekilde yaşar. “Smooth” (S) tipi kolonilerde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül oluşturabilirler. Tekrarlayan pasajlarda ve “Rough” (R) tipi kolonilerde bu kapsüller kaybolur. Aerobik bakterilerdir. *Brucella abortus* ilk izolasyonlarında mikroaerofil olup ayrıca üremek için %10 CO_2 bulunan atmosfere gereksinim duyar. Organik kükürtlü bileşikleri parçalama sonucunda H_2S ortama salarlar (25, 26).

2.3.2. Rezervuarları

B. abortus, ineklerde görülebildiği gibi atlarda, bizonlarda, bufalolarda ve Tibet sığırlarındada görülebilmektedir**.** *B.abortus* sığırlarda patojenliktir; fakat koyunları, keçileri, köpekleri,bizonları, bufaloları, atları ve insanları da enfekte edebilir. *B. abortus'*un 7 serotipi vardır (27-29)**.** *B. melitensis*, koyunları ve keçileri enfekte edebildiği gibi develeri, sığırlarıda enfekte edebilmektedir. *B. melitensis* 3 serotipivardır (27-29). *B. suis* genelde domuzlarda enfeksiyon oluşturur. *B. suis* 'in 5 serotipi vardır. *B. Suis* serotip 1, 2, 3 domuzlar için patojendir. *B. suis* serotip 4, ren geyiği vekaribularda, serotip 5 ise kemirgenlerde sıklıkla enfeksiyon yapar. Brezilya ve Kolombiya' da *B.suis* serotip 1' in sığırlarda da enfeksiyon oluşturduğu bildirilmiştir (27-29). *B. canis*, insanlarda enfeksiyon yapabildiği gibi köpeklerde de yavru atmaya neden olabilmektedir. Bakteri ayrıca tilkilerden ve kurtlardan da izole edilmiştir. *B. Canis* tek bir serotipe sahiptir. İnsanlarda nadiren enfeksiyon oluşturur ve bu enfeksiyonların çoğu laboratuvar kaynaklıdır (27-29). *B. melitensis, B. abortus* ve *B. suis* insanlar için patojendir ve *B. melitensis* en patojen suştur. Koyunlardan izole edilen *B. ovis,* kemirgenlerden izole edilen *B. neotomae* ve deniz memelilerinden izole edilen *B. cetaceae* ve *B. pinnipediae* türleri insanlar için patojenik değildir (27, 28).

Tablo 1. Konağa göre brusella türleri

Cinsler	**Konak**	**İnsan patojeni**
Brusella abortus	Sığır	Evet
Brusella melitensis	Keçi, koyun	Evet
Brusella suis	Domuz,Ren geyiği, kemirgenler	Evet
Brusella canis	Köpek	Evet
Brusella ovis	Koyun	Hayır
Brusella neotomae	Çöl ağaç fareleri	Hayır

2.4. Patogenez

Brusella türleri, hem fagositik hem de fagositik olmayan hücreleri enfekte ederler. Bakterinin fagositoz özelliği olmayan hücrelere yerleşme mekanizması henüz açıklanamamış ve daha çok kaba endoplazmik retikulum içindeüredikleri görülmüştür.

Brucella bakterilerinin bilinen egzotoksinleri yoktur. Vücuda giren bakteriler öncelikle PMNL'lerce fagosite edilir. Bakteri çeşitli yollardan alınıp organizmaya girdikten sonra; fagosite edilen, ancak PMNL'ler tarafından öldürülememiş olan bakteriler hızla bölgesel lenf nodlarına ilerler ve ilerledikten sonra lenf yolu ile genel dolaşıma katılırlar. Vücutta gelişen bakteriyemi sonucunda yayılır. Özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf bezleri olmak üzere, organ fagositlerince tutulduktan sonra bu hücreler içinde fagosite edilmemiş olan bakteriler hücre içinde üremelerini sürdürürler. Endositoz ile fagosite edilen bakterinin % 99‘u ilk 12 saatte yokedilirken, kalan %1’i, 8–12 saatte hızla çoğalmaya baslar. Bu sırada konakçının sitokin cevabı ve bakterinin lipit peroksidasyonu enflamatuar olaya yön verir. Vücuttan salgılanan IL-1, ateş, titreme, nötrofil adezyonundan; IL-4 kaşeksi ve B hücre cevabından; TNF, ateş, kaşeksi, granülom oluşumu ve makrofaj fonksiyonundan sorumludur. Hastalığın ikinci devresinde bakteri RES’e yerleşir. Vücutta CD4 ve CD8 hücresel cevapla birlikte antikor oluşumunu başlatır. Vücudun savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granülom oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde, epiteloid

hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücreler ile çevirili bu granülomlar, brusellozun karakteristik histopatolojik görünümünü oluşturur (28, 30-32).

2.5. Dirençlilik Özellikleri

Brucella bakterileri iyonize radyasyona, ısıtılmaya ve dezenfektanlara duyarlıdırlar. Bu bakteriler 60°C'de ısıtmakla 10 dakikada, %1'lik fenol çözeltisinde ise 15 dakikada ölürler. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Süt içinde 17 gün yaşadığı, tereyağında 142 gün canlı kaldığı, tuzlanmış domuz etinde 3 hafta, çeşme suyunda 8°C'de 57 gün, 25 ºC'de ise 10 gün canlılığını koruduğu bilinmektedir. İnsan idrarında en az 7 gün, hayvan dışkısında açıkta 100 gün, ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay canlı kaldığı bildirilmiştir (33, 34). Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, enfekte çiğ sütten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ sütten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün canlı kalabilirler. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği için, yoğurt ise asiditesi fazla olduğundan hastalığı bulaştırmazlar (35-37). Kontamine etlerin buzdolabında saklanması bakteriyi öldürmez.

2.6. Antijenik Özellikler

Brucella spp.'nin diğer birçok gram negatif bakterilerin aksine hücre duvarında pilus, fimbria ve kapsül gibi karmaşık yapılar bulunmaz. Brusella bakterilerinin dış membranında (LPS) lipopolisakkarit ve lipopolisakkarit dışında bir diğer virülans faktörü dış membran proteinidir (38). Lipopolisakkarit (LPS) tabakasında A-M ve L olarak adlandırılan antijenik yapılar vardır, bu antijenler bakteri suşlarının birbirlerinden ayırımında kullanılır. Somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri ve dış membran proteinleri hariç brusella antijenleri tüm suşlarda ortak antijenlerdir. *B. suis*'in S-LPS O (somatik antijen) zincirlerinin A ve M olarak adlandırılan 2 farklı antijenik determinantı bulunmaktadır. Bu determinantlar serotiplerin ayrımında kullanıldığı gibi aynı zamanda *Brucella* bakterilerinin virülansından sorumlu antijenik yapılardır. *B.abortus* ve *B.suis*'de A antijeni fazla M antijeni az, *B.melitensis*'de ise M antijeni fazla, A antijeni az miktardadır. Bu nedenle serolojik metotlarla *B. melitensis*'i *B. abortus* ve *B. suis*'ten ayırmak

mümkündür. *B. abortus*'u *B. suis*'ten ayırt etmek mümkün değildir. Çünkü R tipi suşlar olan *B. Canis* ve *B. ovis*'te O-polisakkariti olmadığı için A ve M antijenik determinantları yoktur. Ayrıca brusellalarda yüzeyel L zarf antijeni de deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Daha çok *B.abortus* kökenlerinde bulunan bu L antijeni, yeni ayrılan bakterilerde var olup, onların immün serumlarla aglütinasyonuna engel olmakta, ancak 100°C'de 30 dakika ısıtıldıktan sonra ortadan kalktığı gözlemlenmiştir (34).

2.7. Bulaş Yolları

Brucella bakterilerinin insanlara geçişi üç ana yol ile olur:

1. Enfekte hayvan dokuları ile direkt temas,
2. Kontamine et ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması
3. Havadaki parçacıklara karışan organizmaların solunumyoluyla alınmasıile sıklıkla bulaş olur (28, 39).

Brusella bakterisi ile enfekte kan ve sıvıların veya canlı brusellanın kaza ile konjunktivaya sıçraması sonucu veya deri bütünlüğünün bozulduğu çatlak ve sıyrıklardan direk temas ile bulaş olabilir. Sıklıkla enfekte hayvanın etinin, özellikle dalak, karaciğer gibi organlarının yeterince pişirilmeden yenmesi ile de bulaş olabilir; ayrıca pastörizeedilmemiş süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, krema vs.) tüketimi ilede enfeksiyon bulaşabilmektedir. Nadiren de aerosollerin inhale edilmesiyle de bulaş söz konusu olabilmektedir (28).

Türkiye'de bruselloz için temel bulaş kaynağı daha çok pastörizeedilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Değişik serilerde bildirilen bruselloz olgularında en fazla görülen enfeksiyon kaynakları hayvancılık ve mesleki temas, çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesidir (13).

Brucella türleri fakültatif hücre içi patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. (*Brucella* türleri)*Brucella* spp.'nin ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaptıktan

sonra, hematojen yolla karaciğer, kemik iliği ve dalak gibi retiküloendotelyal sistem (RES) organlarına yayılır (22, 28, 30, 40). Yerleştiği RES organlarında polimorfonükleer lökositlerin dejenerasyonu ile hücre dışına salınan bakteriler, makrofaj ve monositler tarafından endositozla hücre içerisine alınırlar ve hücre içerisinde yaşamaya devam ederler. Bu hücrelerin ölümü ile tekrar hücre dışına çıkarlar ve hastalığa sebep olurlar (22).

2.8. Brusellozun Laboratuar Tanısı

2.8.1. Bakteriyolojik Tanı

Brusellozda kesin tanı, etkenin kanda, kemik iliğinde veya diğer dokulardan izole edilmesi ile konur. İdrar, eklem mayi, beyin omurilik sıvısı, lenf bezi ponksiyonu ile alınan sıvı, apse materyali, diğer vücut sıvıları ve dokuları da kültürde etkenin üretilmesi için sık kullanılır. Brusella kültürü için sıvı, katı ve seçici besi yerleri sıklıkla kullanılır. Monofazik kan kültür metodunda *Brucella* spp.'nin üremesi için 30 gün uzun gibi bir süre gerekebilir. Tüm ekimler çift yapılarak biri %5-10 CO_2'li ortamda 37 °C'de enkübe edilmelidir. Bu yöntemle ortalama üç hafta içinde üreme saptanır (9, 41). Bifazik kültür metodu ise tekrarlayan pasajlarla kontaminasyondan kaçınmak için Castenada tarafından geliştirilmiş katı ve sıvı besiyerlerinin aynı şişede olduğu kültür ortamlarıdır. Katı besiyerinden koloni görüldüğünde subkültür yapılır, eğer koloni yoksa 3 günde bir inkübasyona ve kontrole devam edilir. Bu yöntemle genellikle ortalama 10 günde sonuç alınır. Lizis santrifigasyon yönteminde ise; kan kültürlerinde üremenin arttırılması için santrifüj aşamasında organizmaların konsantrasyonu sağlanır, ardından kan hücrelerinin osmotik lizisi yapılır (42, 43). Bu yöntemin basit, pahalı olmayan ve güvenilir, nispeten daha çabuk sonuçlanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (42, 43). Bakteri kültürü yapılırken en sık kullanılan yöntem kan ve kemik iliği kültürleridir. Bu oran kan kültürlerinden izolasyonda %15-70 arasındayken kemik iliğinde bu oran %80'lere çıkar. Kan kültürlerinde üretilme şansı sıklıkla antibiyotik kullanımı ve ateşli dönemde azalır (44, 45).

2.8.2. Serolojik Tanı

Brusellozun tanısında altın standart etkenin izolasyon ve identifikasyonudur. Ancak etkenin izolasyonunun uzun sürmesi ve özellikle kronik olgularda sıklıkla olumsuz sonuçlar vermesi nedeni ile serolojik testler daha sık olarak kullanılmaktadır (46). Serolojik testler özellikle endemik bölgelerdeki olgularda özgüllüğü düşük olmasına rağmen duyarlılığı %65-95 dolaylarında seyreder (46, 47).

Brusellozun tanısında yaygın olarak genellikle şu testler kullanılmaktadır:

- Standart tüp aglütinasyon testi
- Merkaptoetanol tüp aglütinasyon testi (2-ME testi)
- Coombs antihuman globülin testi
- Kompleman fiksasyon testi (KFT)

Akut brusellozlu hastaların birçoğunda bu dört testin tümü pozitif gelir. Sıklıkla ilk pozitifleşen test serum aglütinasyon testidir. Nadiren Coombs antiglobulin ve Kompleman fiksasyon testi, aglütinasyon testinden önce pozitifleşebilir (48).

2.9. Hızlı Aglütinasyon Testleri

2.9.1. Lam Aglütinasyon Testi

Cam üzerinde hastanın serumuyla yapılan hızlı aglütinasyon testidir. Lam üzerine 0,03 ml antijen ve aynı oranda hasta serumu eklenerek 3-5 dakika karıştırılıp bekledikten sonra meydana gelen çökelti pozitif aglutinasyon olarak değerlendirilir (49, 50). Çok kısa sürede sonuç vermesinden dolayı tarama testi olarak kullanılmaktadır (49, 50). Çevresel koşullardan etkilenmesi nedeni ile pek tercih edilmeyen bir testtir (2, 46, 51-53).

2.9.2. Serum Aglütinasyon Testi (3)

Serolojik testler arasında en basit ve en sık kullanılan testtir. Serum aglütinasyon testi (SAT), bakterinin yüzeyinde veya yüzeyine yakın bulunan antijenlerle (özellikle sLPS) reaksiyonuna giren aglütine edici antikorların kandaki total miktarını ölçer. Hasta serumuna, eşit miktarlarda standart brucella aglütinasyon antijeni ilave edilerek uygulanır ve 37 ^{0}C ‘de 48 saat inkübasyondan sonra test değerlendirilir (50, 54-58). Bruselloz olgularının çoğunda tek bir titrenin ≥ 1/160 olması tek başına tanı koydurucu değildir. SAT’da 1/160 veya üzerinde aglütinasyon titresi görülmesi veya titrede 3 hafta içinde 4 kat artış olması ile tanı koyulabilmektedir. Uygun antibiyotik tedavisi verilmesine rağmen olguların %5-7 ‘sinde anlamlı SAT titrasyonları bazen iki yıla kadar yüksek kalabilmektedir (50, 55).

2.9.3. Rivanol veya Merkaptoetanol (2-ME) Testleri:

Brusellozun akut evresinde önce İgM tipi antikorlar, daha sonra İgG tipi antikorlar oluşur. İgM tipi antikorlarının düzeyi kanda daha erken düşer ve daha erken kaybolurlar. Kronik evrede İgG tipi antikorlarının yapımı devam eder. Ancak birçok olguda İgM tipi antikorlar, düşük titrelerde ve bazen anlamlı titrelerde varlıklarını sürdürebilirler (59, 60). Önemli olan hastalığın aktif olarak devam ettiğini belirleyen İgG tipi antikorlarının varlığını saptamaktır. Bu amaçla 2-Merkaptoetanol yada Rivanol testi kullanılır. Her iki testte de İgM ‘deki disülfit bağlarını kırarak ve antikorları depolimerize ederek bunların aglütinasyon etkilerini yok ederler (59, 60). Wright testi ile 2-ME birlikte kullanımı akut olguların ayırt edilmesinde ve takibinde önemlidir (61).

2.9.4. Coombs Testi

Bazı subakut bruselloz vakalarında klinik olarak bruselloz düşünülebilmekte ancak brusella aglutinasyon testi yalancı negatif sonuç verebilmektedir. Coombs testinde aglütinasyon olmayan tüpler santrifüjde çevrilir, üç kez yıkanan çökeltide, Coombs reaktifi ilavesi sonucu aglütinasyon olup olmadığına bakılır. Ortamda

antikor fazlalığında, blokan antikor varlığında antijen-antikor birleşmesi gerçekleşmekte, ancak aglütinasyon olmamaktadır. Özellikle serum yüksek titrede antikor içerdiğinde aglütinasyon düşük serum dilüsyonlarında maskelenebilir. Bu olaya antikor fazlalığı zonu veya prozoon adı verilmektedir. Pratikte prozoon olayının engellenmesi için serum dilüsyonlarında fizyolojik tuzlu su yerine %5 NaCl ile hazırlanan tuzlu su kullanılabilir. Kronik lokalize bruselloz vakalarında, prozoon fenomenine bağlı olarak, SAT titrasyon vermeyebilir veya düşük titrede olabilir. Bunun nedeni antikorların antijenlere bağlandıkları halde aglütinasyon oluşumunu engelleyen mekanizmanın var olmasından kaynaklanmaktadır (48, 50, 52, 56, 57, 62).

2.9.5. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Antijen veya antikor belirlenmeside kullanılan duyarlı bir yöntemdir. Bu testte, enzimle işaretlenmiş olan monoklonal antikorlar kullanılır (63). Bu teknikte birçok değişken kontrol edilmektedir. ELISA ‘da kullanılan enzimler kinetiklerdir ve konjuge edilme dereceleri açısından iyi tanımlanmış enzimlerdir. Bu enzimler peroksidaz, alkalen fosfataz, beta-galaktozidaz gibi substratları renkli ürünlere çevirebilme özelliğinde olan enzimlerdir. Nörobruselloz vakalarında, BOS’ da antikor aramak için ELİSA uygun bir tekniktir. Sensivitesi radyoimmunoassay ve immunofloresanassay ile eşittir (64). ELİSA ile yalancı pozitif sonuç, solid fazda uygun antijen kullanılmadığı zaman görülebilir. Bu testin insan brusellozunun tanısında kullanılan uygun bir test olduğu ve bir doğrulama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (65, 66).

2.9.6. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

Tüp aglutinasyon testinin sonuçlarının negatif olduğu veya yetmediği inkübasyon dönemi geç kronik dönem veya aşılanmalarda KFT önemli bir tanı metodudur. Bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kullanılmaktadır. Bu testte rol alan antikorlar IgG ve IgM tipi antikorlardır. Enfekte hayvanlarda IgG tipi antikorlar aktif görev yaparken, IgM tipi antikorlar daha fazla oranda komplemanı fikse etme

yeteneği gösterirler. Blokan antikorlarda devreye girdiğinden Coombs testi kadar duyarlı bir testtir (48, 57, 62).

2.9.7. Radyoimmunoassay (RIA)

İmmünglobulin gruplarını tek tek saptayabilmesi sayesinde, oldukça önemli bir tanı metodudur ve bruselloz tanısında oldukça duyarlı bir tanı yöntemidir. Bu test oldukça karmaşık zahmetli ve radyasyon tehlikesi nedeni ile yaygınlığı az bir tanı metodudur (65, 66).

2.9.8. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFA)

Brusella antijeni üzerine, hasta serumu katılıp inkübasyon ve yıkama işlemleri uygulanmaktadır. Antijen–antikor birleşmesini göstermek için, floresan madde ile işaretlenmiş insan anti-globulin serumu kullanılmaktadır. Oldukça duyarlı ve özgül tanı testidir (67).

2.9.9. Persistan Antikor Testleri

İgM ve İgG tipi antikorlarıbirbirinden ayırt etmek veya aktif ve kronik enfeksiyonu birbirinden ayrımını yapmak için kullanılan bir testtir. Bu testin diğer aglütinasyon testlerine bir üstünlüğü yoktur (46, 68, 69).

2.9.10. İmmuno Western Blotting

Brusella cinsi bakterilerin protein antijenleri saf olarak elde edildikten sonra poliakrilamid jel elektroforezinde molekül ağırlıklarına göre birbirinden ayrılır. Western blot yöntemi, aktif enfeksiyonun geçirilmiş veya subklinik enfeksiyondan ayrılmasında, kullanılan diğer serolojik testlere destek sağlayabilmektedir (3, 50). Hastalığın farklı fazlarında mikroorganizmanın farklı proteinlerine karşı oluşan antikor cevabının gösterilebilmesi ileprognostik özelliğe de sahip bir tanı metodudur (3,50).

2.10. Allerjik Tanı

Brusella cinsi bakterilerden elde edilen ve saflaştırılmış protein kompleksinden oluşan ekstreler kullanılır**.** İntradermal bölgeye enjeksiyon yapıldıktan sonra 24 saat içinde ciltte oluşan eritem, ödem ve endürasyon şeklinde reaksiyon genellikle pozitif kabul edilir. Hastaların birçoğunda bu testin pozitif olması veya negatif olması bruselloz tanısından uzaklaştırmaz. Bu test daha sık tarama testi olarak kabul edilmektedir (48, 50, 52).

2.11. Serolojik Çapraz Reaksiyonlar

Brucella türleri ile sıklıkla *E.coli* O:116 ve O:157, Kaufman–White *Salmonella* grup N (O:30), *Pseudomonasmaltophilia*, *Vibriocholerae*ve *Yersinia enterocolitica* O:9 arasında çapraz reaksiyonlar görülmektedir. Bu çapraz reaksiyonlar sLPS'nin karbonhidrat komponentinine ve O zincirinin üzerine de ortak olarak bulunan 4,6 -dideoksi -4aminomannopiranozil rezidülerine bağlanmaktadır (48).

2.12. Moleküler Tanı

2.12.1. Bruselloz Tanısında PZR Yöntemi

Brusellozun hızlı tanısında önemli bir yöntem olan PZR yöntemi oldukça hızlı, kolay, maliyetli düşük özellikli, bir yöntemdir. Brusellozunun tanısında PZR, kan kültüründen daha sensitif ve serolojik testlerden daha özellikli tanı metodudur (70). Bu test tanı amaçlı kullanılabileceği gibi, tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilmektedir. Diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha pratiktir, maliyeti düşüktür ve laboratuvar enfeksiyonları riski oldukça düşüktür (71). Bakterinin DNA'sı parçalandıktan sonra uygun ısıda ve magnezyum iyonlarının varlığında problar komplementer sekansın çoğaltılmasını sağlar. Otomatize "termal cycler" kullanılarak Taq polimeraz enzimi vasıtasıyla işlem yinelenerek DNA amplifikasyonu yapılır. Amplifiye edilmiş bu DNA sekansı birçok amaç için kullanılabilir (71).

2.13. Radyolojik İnceleme

Kemik tutulumları için gereklidir. Sıklıkla görüntüleme yöntemleri direkt grafilerle, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile yapılır (72). Direkt grafilerdeki değişiklikler vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. Vakaların geç dönemde intervertebral aralıklarda daralma gözlemlenebilir (73). BT, direkt grafilerle değerlendirilmesi zor olan temporomandibuler, sternoklavikuler ve sternokostal gibi eklemlerin tutulumunu görüntülenmesinde yararlı bulunmuştur (74). Sintigrafi ise BT ve MRG' ye göre daha ucuz bir yöntemdir; ancak daha az radyasyona maruziyeti olması, daha iyi anatomik lokalizasyon, daha kısa sürede sonuç alınması avantajları olmasına rağmen özgül olmayışı ve enfeksiyonun erken evrelerinde bulgu vermemesi açısından kullanımı oldukça sınırlıdır (74, 75). MRG kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarının görüntülenmesinde direkt grafiler ve BT'ye göre oldukça duyarlıdır (76).

2.14. KlinikÖzellikleri

Brucella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici bulguları bulunmamaktadır. Birçok organı tuttuğu için değişik klinik bulgular görülebilir. İnkibasyon süresi yaklaşık 2-3 haftadır (1 hafta ile 2-3 ay arasında değişebilir). Hastalarda sıklıkla ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik, yaygın kas ağrıları, artraljiler görülebilir (77). Makülopapüler tarzda döküntüler, eritemanodosum benzeri lezyonlar gibi kutanöz bulgular ve derin ven trombozu gibi vasküler komplikasyonlar da nadiren görülebilir (28, 35).

Brusellozda ateş sıklıkla remittan veya intermittan olarak seyrederken %15 olguda süreklilik arzetmektedir. Ateş sıklıkla akşam ve gece yükselir. Gündüz normal sınırlarda seyreder ve 2—3 hafta sürdükten sonra birkaç gün ateşsiz dönem olur ve daha sonra tekrar ateşli dönem görülür (77, 78). Bruselloz için tipik olan bu ateş tipine "ondülan (dalgalı) ateş"adı verilir. Ondülan ateş pratikte pek görülmez, sıklıkla uzun süre tedavi edilmeyen hastalarda izlenebilir (39, 79). Ondülan ateşte; ateş, üşüme ve titreme ile 38-39° C' a kadar yükselebilir. Her gün yarım derecelik

artışla 40-41° C' a kadar yükselebilir ve sıklıkla gece yarısından sonra bol terleme ile kendiliğinden düşer. Bu şekilde 7-10 gün devam eden ateş, yükseldiği gibi yavaş yavaş düşerek 37°C' a kadar iner, 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben başlangıçtaki gibi ateşin yükseldiği görülür (77,78).

Hastalık semptomların süresine göre akut, subakut ve kronik olmak üzere üç farklı formda görülmektedir (17, 35).

Akut form;

Brusellozun tipik klinik formudur. Şikâyet süresi 2 aydan daha kısa olan olgulardır. Hafiften çok ağır seyirli toksik tabloya kadar geniş bir spektrum gösterebilir. Ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, yaygın kas eklem ağrıları ile kendini gösterir. Hastalarda sık rastlanan fizik muayene bulguları splenomegali, hepatomegali, servikal ve aksiller bölgede hafif lenfadenopatidir (80-82).

Subakut form;

Hastalığın ilk 2 ayı ile 1 yılı arasındaki dönemi kapsar. Tedavi edilmeyen akut brusellozlu olguların bir bölümünde görülebilir. Bu hastalarda ise sıklıkla görülen belirtiler yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ve ondülan ateştir. Hastalarda sıklıkla hepatosplenomegali saptanır. Bazen çeşitli sistemleri tutan bulgularla ortaya çıkabilir. En sık ortaya çıkan bulgu artrittir. Epidimoorşit sıklıkla bu dönemde görülür (35, 82).

Kronik form:

Hastaların şikâyetlerinin 1 yıldan fazla sürdüğü devre olup nüks ve komplikasyonların sık izlendiği dönemdir. Bu hastalarda fizik bulgular akut ya da subakut olgulardaki kadar fazla çeşitli değildir. Bu nedenle hastalığın tanısı oldukça zordur. Kronik seyirli vakaların %85'i hastalık bulgusu vermez. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel bozukluk, belli belirsiz kas ağrıları,

belve baş ağrısı gibi depresif bulgular ön plandadır. Gözde hasar (episklerit, üveit) ve spondilit izlenebilir. Bu dönemde bakterinin izolasyonu kemik iliğinden yapılabilir; ayrıca düşük oranda kan kültüründen de izole edilebilir (83-85).

2.15. Komplikasyonlar

Brusellozda birçok organ tutulumu görülebilir ve tutulan bölgeye göre belirtiveya bulgular ortaya çıkabilir. Tanı konulmadan önce 30 günden uzun süreyle semptomların devam etmiş olması, odaksal hastalık gelişimi yönünden önemli bir risk faktörüdür (86, 87).

2.15.1. Osteoartiküler Enfeksiyonlar

Bruselloz olgularında osteoartiküler tutulum %20-85'inde bildirilmiştir. Eklem bulguları sıklıkla hastalığın 3. ve 4. haftasında görülür (2, 28, 82). Bruselloz enfeksiyonlarında kemik ve eklemleri tutulumları ile giden en sık komplikasyonlar sıklıkla artrit, bursit, sakroileit, spondilit ve osteomyelit, artralji, spondilit, tenosinovit şeklindedir (2, 28, 82). *B. melitensis* enfeksiyonları başta olmak üzere brusellozda osteoartiküler tutulum sıktır. Ateşle beraber en sık ikinci bulgu kas ve eklem ağrılarıdır. Yaygın ağrı ve sızı şeklinde özellikle kalça kaslarında ve diğer kaslarda görülür. Artrit genellikle gezici nitelik gösterir, sıklıkla büyük eklemleri nadiren de küçük eklemleri tutabilir. Hastalığın geç dönemlerinde, yakınmaların özellikli olmaması nedeniyle tanı koymak güçleşir (28).

2.15.2. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Bruselloz olgularının %5'inde nörobruselloz gözlemlenebilir. Nörobruselloz, hastalığın başlangıcında ansefalit veya menenjit şeklinde baslar. Hastalarda meningoensefalit, menenjit, meningomiyelit, miyelit, parezi, parestezi, depresyon, kronik yorgunluk sendromu, psikoz ve nadiren de Guillain-Barré sendromu gelişimi sıklıkla görülen nörolojik komplikasyonlardır. Akut menenjitli hastalarda sıklıkla hastalarda bas ağrısı, kusma, ateş ve ense sertliği görülür (88). Hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) incelenmesinde pleositoz, protein artısı ve glikoz seviyesi

düşüklüğü gözlenir. Nörobrusellozun tanısında, BOS kültürü %75 negatiftir; ancak kan kültüründe etkenin izolasyon şansı daha fazladır. BOS' da brucella İgG, İgM ve İgA tipi antikorların ELISA yöntemi ile araştırılması oldukça değerlidir (2, 52, 89, 90).

2.15.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Brusellozda solunum yolu enfeksiyonları mikroorganizmanın hematojen yayılım veya direkt inhalasyon yolu ilealınmasına bağlı gelişir (22). Enfeksiyonun inhalasyon yoluyla alındığı olgularda, bronşit, bronkopnomoni, akciğerde soliter veya multiple nodül, akciğer apsesi, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon meydana gelebilir (91).

2.15.4. Gastrointestinal/Hepatobilier Sistem Enfeksiyonları

Akut sistemik brusellozlu hastaların %70-75'inde görülür. Hastalarda sıklıkla bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, kabızlık veya ishal gelişebilir. Patolojik olarak bağırsak mukozasında hiperemi ve peyer plaklarında inflamasyon görülür. *B.melitensis* enfeksiyonu olan hastalarda akut kolit ve ileit olguları bildirilmiştir (92). Brusellozlu hastalarda sıklıkla dalak ve karaciğer büyüklüğü birlikte bulunur. *B. Abortus* enfeksiyonlarında granülomatöz hepatit görülürken, *B.melitensis* enfeksiyonunda periportal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülebilir (16, 93, 94). Bu iki kökenle oluşan enfeksiyonlar da kazeoz hepatik granülomlar gözlemlenebilir. *B.suis* hepatik apselere ve dalak ile karaciğerde kronik süpüratif lezyonlara neden olabilir (91, 95). Akut veya kronik seyirli olguların %30-60'ında karaciğer fonksiyon testlerinde en az 1.5-2 kat artış vardır (16, 93, 94).

2.15.5. Ürogenital Sistem Enfeksiyonları

İnsanlarda nadir görülen komplikasyonlardır. Erkeklerde orşit, epididimit epididimiorşit şeklinde karşımıza çıkabilir. Ayrıca intertisyel nefrit, glomerülonefrit, sistit, prostatit, piyelonefrit, renal apse ve İgA nefropatisi diğer görülen nadir

komplikasyonlardır (96-98). Kadınlarda görülen genitoüriner sistem tutulumu daha azsıklıkla bildirilmektedir (99). Bruselloz gebe hayvanlarda ikinci ve üçüncü trimestırda plasental trofoblastta çoğalır. Eritritol hayvanların plasentasında bulunan ve brusella türlerinin kullandığı başlıca şekerdir ve insan plasentasında bulunmaz (100). Brucella türleri insan koriyoamniotik dokuyu gebelik sırasında enfekte edebilir ve prematüre doğum, düşük ve ölü doğuma sebep olabilir (100).

2.15.6. Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonları

Endokardit erişkin vakaların % 2'sinden azında görülmekle birlikte genellikle bruselloza bağlı ölümlerin yarısından sorumlu tutulmaktadır. Brusellozda en sık aort kapağı tutulumu gözlenir. Çocuklarda endokardit erişkinlere göre daha nadir görülür. Romatizmal kalp hastalıklarının ve *B.melitensis* enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde endokardit olgularına daha sıkrastlanmaktadır (101, 102). Mikotik anevrizmalar, miyokardit veya perikardit gibi komplikasyonlar nadiren görülür (103-108). Akut brusellozda derin ven trombozu nadir görülen diğer bir komplikasyondur. Transözefagiyal ekokardiyografi ve yeni kan kültürü teknikleri ve endokarditte erken tanı konulmasını sağlamaktadır (108).

2.15.7. Cilt Enfeksiyonları

Vakaların %5'inde cilt lezyonları görülür. Sıklıkla görülen cilt lezyonları eritema nodozum, papül ve morbiliform, skarlatiniform, ekzematiform tarzda döküntülerdir (2, 52, 90, 109). Cilt bulguları sıklıkla direk inokülasyon, hipersensitivite reaksiyonu, immünkompleks birikimi ve hematojen yayılım sonucu mikroorganizmaların cilde invazyonu sonucu gelişir (110, 111). Bazen düşük yapan hayvanların plasentasını çıkarmak için elle müdahale eden veteriner hekim, hayvan sağlık memurları veya hayvan bakıcılarının ön kollarında temasa bağlı dermatit görülebilir (63, 112-114).

2.15.8. Oküler Enfeksiyonlar

Bruselloz olgularında hastalarda göz bulguları sıklıkla üveit, optik nörit, endoftalmit, episklerit, kronik iridosiklit, keratit, olarak gözlemlenebilir (9, 115-119). Hastalarda optik nörite bağlı kalıcı görme kaybı da bildirilmiştir (105, 119). Üveit kanda dolaşan immün komplekslerin varlığı ile açıklanır, enfeksiyöz değildir. Üveit topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt vermektedir (105, 119). Etken sıklıkla hem aköz hem de vitröz hümörden üretilebilir (120, 121).

2.15.9. Hematolojik Sistem

Brusellozda anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni ve pıhtılaşma anormallikleri gibi hematolojik bulgular sıklıkla görülülen bulgulardır. Hastalarda ayrıca ağır trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kutanöz purpura da kanama görülebilir (104, 106, 115, 122-124). *B. Melitensis*' e bağlı gelişen olgulardaki hematolojik bulgular *B. abortus* ve *B. suis* olgularındakine göre genelikle daha ağır seyreder (124, 125). Bu anormalliklerin etiyolojisinde sıkılıkla hemofagositoz, hipersplenizm, immün yıkım, kemik iliği hipoplazisi ve kemik iliğinde granülom oluşumu rol oynar (124, 125). Hastalarda ayrıca DIC (Dissemine intravasküler kuagülasyon) gelişimi ve hipoprotrombinemi gelişimi de gösterilmiştir. Hastaların bir kısmında lokalize veya jeneralize lenfadenopatiler görülebilir (2, 52, 59, 90).

2.15.9.1. Eritrositler

Anemilerin ayırıcı tanısı eritrositlerin büyüklüğü ve hemoglobin içeriğine göre yapılmaktadır. MCV (OEH: Ortalama eritrosit volümü) ve retikülosit (Rtc) anemilerin sınıflandırılmasında kullanılan en önemli parametrelerdir. Ayırıcı tanıda kullanılan diğer eritrosit parametreleri MCH: OEHb: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: OEHbK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, KK: Kırmızı küre' dir (126, 127). Çocukluk çağında yaş ve cinsiyete göre birtakım farklılıklar gösteren eritrosit düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İntrauterin hayatta düşük olan PaO_2, fetusun hipoksik ortamda

kalmasını ve eritropoetinin aşırı salınımına neden olmaktadır. Fetal eritropoeze bağlı olarak hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) değerleri ve eritrosit indeksleri yenidoğanlar da normalden yüksektir. Doğumdan sonra başlayan solunumla birlikte hızla yükselen PaO_2 değeri ile Hb-O_2 konsantrasyonu artış göstererek eritropoetin yapımı baskılanır. Normal bir insanda 120 gün olan eritrosit ömrü prematürelerde 35-50 gün, yenidoğanlarda ise 50-70 gün kadardır. Eritropoetin azalması ile baskılanan eritropoez sonucu mevcut eritrositlerin ömürlerini tamamlaması sonucu hemoglobinde fizyolojik olarak azalma meydana getirir. Term bebeklerde 8-12. haftalarda, pretermlerde 4-8. haftada kan hemoglobin düzeyinde azalma sonucu fizyolojik bir anemi görülür. Hemoglobindeki azalma nedeniyle 8-12. haftalardan sonra eritropoetin yapımının yeniden uyarılması ile eritropoez yeniden başlar ve anemi spontan olarak düzelmeye başlar (128, 129).

Tablo 2. Çocuklarda yaşa göre eritrosit değerleri (Ortalama ve -2SD (Standart sapma)

Yaş	Hb (g/dl)		Hct (%)		KK (/L)		OEV (fl)		OEH (pg)		OEHC (g/dl)		Rtc (%)	
	Mean	-2SD	Mean	-2SD	Mean	-2SD	Mean	-2SD	Mean	-2SD	Mean	-2SD	Mean	-2SD
YD (kord kanı)	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30	3,2	1,8
1-3 gün (kapiller)	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29	3,0	1,5
1 hafta	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28	0,5	0,1
2 hafta	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28	0,5	0,2
1 aylık	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29	0,8	0,4
2 aylık	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29	1,6	0,9
3-4 aylık	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30	0,7	0,4
6 ay-2 yaş	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30	1,0	0,2
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31	1,0	0,2
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31	1,0	0,2
12-18yaş														
Kız	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31	1,0	0,2
Erkek	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31	1,0	0,2

2.15.9.2. Lökositler

Lökositler, beyaz küre hücreleri olarak da adlandırılıp granüler ve agranüler hücrelerden oluşurlar. Granüler hücreler eozonofil ve bazofiller, agranüler hücreler

ise lenfositler ve monositlerden meydana gelirler. Çocuklarda lökosit değerleri yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterdiğinden her yaş grubuna göre normal referans değerinin altındaki değerler lökopeni, üstündeki değerler lökositoz olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2). Stres, enfeksiyon, inflamasyon, myeloproliferatif hastalıklar gibi durumlarda dolaşıma myeloid öncülleri çıkarsa buna formülde sola kayma ismi verilir. Myeloid öncüllerin yanında eritroid öncüllerde dolaşıma çıkarsa buna lökoeritroblastik reaksiyon ismi verilir. Lökosit sayısının 50.000/µL den fazla olup myeloid öncüllerden sadece genç ve çomakların görüldüğü tabloya ise lökomoid reaksiyon adı verilir (126, 130). Yaş ve cinse göre değişkenlik gösteren lökosit değerleri Tablo 2 ' de verilmiştir. Riskli gebeliklere ve doğum stresine bağlı olarak annede artan stres hormonların nedeniyle yenidoğan lökositoz ve nötrofiliye eğilimli doğar (131). Dörtay-4yaş arasında geçirilen viral enfeksiyonlar ve sık tekrarlanan aşılamaya bağlı olarak fizyolojik lenfositoz görülür (132, 133). Büyük çocuklarda ve adelosanlarda sıklıkla nötrofil hâkimiyeti izlenir (126).

Tablo 3. Çocuklarda yaşa göre lökosit değerleri

Yaş	Lökosit		Nötrofil			Lenfosit			Monosit		Eozinofil	
	Ort	(Aralık)	Ort	(Aralık)	%	Ort	(Aralık)	%	Ort	%	Ort	%
YD	18,1	(9-30)	11,0	(6-26)	61	5,5	(2-11)	31	1,1	6	0,4	2
12 saatlik	22,8	(13-38)	15,5	(6-28)	68	5,5	(2-11)	24	1,2	5	0,5	2
24 saatlik	18,9	(9-34)	11,5	(5-21)	61	5,8	(2-11)	31	1,1	6	0,5	2
1 hafta	12,2	(5-21)	5,5	(1-10)	45	5,0	(2-17)	41	1,1	9	0,5	4
2 hafta	11,4	(5-20)	4,5	(1-9)	40	5,5	(2-17)	48	1,0	9	0,4	3
1 aylık	10,8	(5-19)	3,8	(1-9)	35	6,0	(2-16)	56	0,7	7	0,3	3
6 aylık	11,9	(6-17)	3,8	(1-8)	32	7,3	(4-13)	61	0,6	5	0,3	3
1 yaş	11,4	(6-17)	3,5	(1-8)	31	7,0	(4-10)	61	0,6	5	0,3	3
2 yaş	10,6	(6-17)	3,5	(1-8)	33	6,3	(3-9)	59	0,5	5	0,3	3
4 yaş	9,1	(5-15)	3,8	(1-8)	42	4,5	(2-8)	50	0,5	5	0,3	3
6 yaş	8,5	(5-14)	4,3	(1-8)	51	3,5	(1-7)	42	0,4	5	0,2	3
8 yaş	8,3	(4-13)	4,4	(1-8)	53	3,3	(1-6)	39	0,4	4	0,2	2
10 yaş	8,1	(4-13)	4,4	(1-8)	54	3,1	(1-6)	38	0,4	4	0,2	2
16 yaş	7,8	(4-13)	4,4	(1-8)	57	2,8	(1-5)	35	0,4	5	0,2	3
21 yaş	7,4	(4-13)	4,4	(1-7)	59	2,5	(1-4)	34	0,3	4	0,2	3

2.15.9.3.Trombositler

Trombositler, kan sayım cihazlarında tespit edilmeye başlandıktan sonra hastalarda psödotrombositopeni, immün trombositopenik purpura (İTP), mikro ve makro trombositopeni gibi durumların ortaya çıkışında artış görülmüştür. Trombosit değerleri yaşa bağlı fazla değişkenlik göstermeyip 150 bin/mm^3 altındaki değerler trombositopeni, 450 bin/mm^3 üstündeki değerler ise trombositoz olarak tanımlanır. Teknolojik cihazların gelişmesine paralel olarak trombositlerin yanında ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve trombosit platokriti (PCT) gibi değerlerde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar içinde en sık kullanılan MPV olup trombosit büyüklüğünü göstermektedir (139).

2.15.9.3.1.Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Normal şartlarda dolaşımda, trombosit sayısı ve MPV'den oluşan sabit bir "trombosit kitlesi" sağlanabilmesi için trombosit üretiminin düzenlenmesi gerekir. Trombosit üretimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde en önemli faktör trombopoetin kana salınımıdır(134). Sağlıklı insanlarda MPV ile trombosit sayısı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (135, 136). Bu dengedeki bazı değişiklikler trombositlerin hemostatik fonksiyonlarında sapmalara neden olabilir (137). Kronik hastalıkların kemik iliği üzerine değişik etkileri bulunmaktadır. Buna bağlı olarak beyaz küre sayısı ile birlikte trombosit sayıları da azalıp-artabilir (138). Trombositlerin sayısı yanında büyüklükleri de işlevlerindeki değişikliklerde büyük oranda birlikte değişebilir. Trombosit hacim değişkenleri ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) olarak tanımlanmıştır. Trombosit hacim değişkenleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif kriterlerdendir ve otomatik kan sayımı sırasında bakılabilmektedir (139). Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun önemli belirleyicisidir (63, 64). Son yapılan çalışmalarda MPV ve PDW'nin yaş gruplarına göre normal değerleri belirlenmiştir (140). Normal değeri 4,5-8,5 fL (fentolitre)'dir (ortalama 6,5 fL) (139). Genç erişkinlerde ve çocuklarda bu değer biraz daha artmıştır (141). Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar açısından farklılıklar gösteren küçük kan hücreleridir (142, 143). Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki

trombositlerin ömründen ziyade kemik iliğindeki üretime bağlı olarak megakaryositlerin farklı ayrışmasından kaynaklanmaktadır (139, 144). Büyük trombositler trombopoetik strese bağlı olarak megakaryositlerin artmış hacimli trombositleri üretmesi ile ilişkilidir (142). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumda azalma gösterir (139, 143). Genç trombosit üretiminin artmış olduğu hastalıkların mekanizmalarında, trombosit yıkımında artış ve buna bağlı olarak kompansasyon amaçlı yeni trombosit üretiminin artış göstermesi bulunmaktadır (135, 145). Genç trombositlerin stoplazması yoğun ve büyüktür(143). Dolayısıyla yüksek MPV olan grupta trombosit işlevlerinde artış izlenir (129, 139).

2.15.9.3.2.Platelet Dağılım Genişliği (PDW)

Trombosit dağılım genişliği, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümünün trombositlerdeki karşılığıdır. Yüksek PDW değeri artmış trombosit hacim heterojenitesini gösterirken, düşük PDW değeri azalmış homojen trombosit dağılımını gösterir. PDW ve MPV arasında doğru orantılı bir ilişki bulunur. MPW değeri arttıkça PDW değerinde de artış görülmektedir (146).

2.16. Korunma ve Kontrol

Toplumda brusellozun önlenmesi ve kontrolü ancak hayvanlarda brusella enfeksiyonun kontrol ve önlenmesine bağlıdır. Hayvanlarda brusellozun eradikasyonu uzun bir süreç alacağından, toplumun hastalık ve bulaş yolları konusunda bilgilendirilmesi, hayvan kesim ve süt işleme merkezlerinin bruselloz yönünden düzenli aralıklarla denetlenmesi, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek tüketiminin sağlanması bruselloz hastalığını önemli ölçüde önüne geçecektir (2, 147). Özellikle hastalığın kırsal kesimde fazla görülmesi nedeniyle hastaların öncelikle birinci basamak sağlık kurumlarına başvurmalarından dolayı birinci basamak hekimlerinin bruselloz konusundaki bilgilerinin yenilenmesi ve arttırılması, standart tanı-sağaltım şemaları oluşturularak periyodik eğitimlerin yürütülmesi gerekmektedir (2). Hayvancılıkla uğraşanlar, mezbaha çalışanları, et ve süt sanayinde çalışanlar, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları bruselloz açısından

riskaltında bulunur. Risk altındaki bu meslek grupları brusellozun bulaşma yolları ve alınması gereken tedbirler hakkında periyodik olarak bilgilendirilmelidir. Hayvan barınaklarının uygun şekilde yapılandırılması, periyodik temizlik ve dezenfeksiyon önlemlerinin alınması oldukça önemlidir (148). Hayvansal materyallerle direk temas durumunda kişiler eldiven, göz koruyucu gözlük, yüz koruyucu maske, önlük gibi koruyucu önlemler almalıdırlar. Toplumda çiğ süt tüketiminin önüne geçilmelidir (9). Çiğ sütten peynir ve yağ yapımı önlenmelidir.

2.17. Bağışıklık

Hastalığı geçirdikten sonra kişide kısmi bir bağışıklık meydana gelir. Kazanılan bu bağışıklık nispidir. Bağışıklık kanda antikorların bulunması ile sağlanmaz. Brucella enfeksiyonu gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonudur. Bu nedenle bağışıklığın, hücresel tipte bağışıklık olduğunu akla getirtmektedir (149). Hastalığa karşı aşı çalışmaları devam etmektedir. İnsanlara yönelik etkili bir aşı henüz geliştirilmiştir.

2.18. Antibiyotik Duyarlılık ve Tedavi

Brucella türlerinin tedavisinde kullanılan ilaçların çoğuna direnç gelişmektedir. Relapsın veya tedavide başarısızlığın sorumlusu olarak bakterilerin hücre içi patojen olmalarının neden olduğu düşünülmektedir. *Brucella* türü *(Brucella spp.)* bakteriler fagosite edildikleri makrofaj vb. hücrelerde uzun süre canlılıklarını sürdürmekte, tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar bu bölgeye ulaşamadığından etki göstermemektedir. *Brucella spp*'.lerin fakültatif hücre içi bakteri olmaları sebebiyle tedavisindesıklıkla doksisiklinin, rifampisin veya streptomisin ile tedavi kombinasyonları yer alır. Uzun süreli oral doksisiklin ve kas içi verilen streptomisin bazı hastalarda uyum sorunlarına sebep olmaktadır. Bu sebeple relapsların tam anlamıyla önüne geçilememektedir. *Brucella* spp'.leri hücreiçi patojenler olduğundan doku veya hücre kültüründe yapılmadığı sürece herhangi bir duyarlılık testinin klinik etkiyi öngörmesi mümkün olmamaktadır. Hayvan deneyleri bile bu konuda bazen yetersiz kalabilmektedir.

2.19. Brusellozun Tedavisi

Brusellozda antimikrobiyal tedavi, semptomları hafifletir, hastalık süresini kısaltır ve komplikasyon ve relapsların gelişmesinin önüne geçer. Tedavide başarıyı belirleyen en önemli etken ilaçların kombinasyonlar şeklinde kullanılmasına ve tedavi süresinin uzun tutulmasına bağlıdır (120). Tedavide kullanılacak ilaç kombinasyonlardan biri en azından hücre içine iyi penetre olabilen bir ilaç olmalıdır. Hastalıkta ateş gerileyene kadar mutlak yatak istirahatı gereklidir. Akut ağır seyirli bruselloz olguları mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi verilmelidir. Nörobrusellozun belirti ve bulgularını gösteren hastalarda nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması semptomatik rahatlamayı sağlar (150, 151). Tedavi süresi hastadan hastaya farklılık gösterir. *Brucella* spp'.lerin hücre içi yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavi zorlukları yaşanabilmektedir. Bu sebeple tevdide verilecek antimikrobialajanın mutlaka makrofajlar içine penetre olabilmesi, özellikle de düşük pH'da inaktive olmaması ve tercihen bakterisid özellikte olması gerekir (15, 115, 152).

Bruselloz tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar sıklıkla tetrasiklinler, TMP-SMZ, rifampisin ve florokinolonlardır (15, 153). Ayrıca imipenemin de etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır (10, 154). Brusellozda tedavinin etkinliği açısından genellikle ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir. Tekli ajan kullanımı, tedaviye hızlı direnç gelişimine ve bakterinin hücre içinde çoğalabilmesi nedeni ile yetersiz kalarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine sebep olmaktadır (15). DSÖ 1981yılında bruselloz tedavisini; tetrasiklin 2 gr/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) 6 hafta ve streptomisin 1 gr/gün, intramuskuler (total 20 gr olacak şekilde) 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir (151). DSÖ tarafından 1986 yılında hastalığın tedavisinde değişiklik yapılmış ve uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisiklinin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) ve rifampisinin tek doz 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir (150, 155). Spondilit olan hastalarda doksisiklin-streptomisin kombinasyonunun daha etkili bir tedavi şekli olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (15). Tetrasiklin grubu antibiyotikler *Brucella* spp'.lerine karşı in vitro etkinliği en yüksek olan ilaçlardır. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerinin düşük olması,

aktivitelerinin yüksek olması ve hücre içine daha iyi geçebilmesi nedeniyle tedavide ilk seçilecek antibiyotiklerdir. Doksisiklin, tetrasiklinler içerisinde yağda çözünürlüğünün fazla olması, lökositler içine daha fazla penetre olması, günde iki doz kullanım kolaylığı sağlaması ve kan-beyin bariyerini iyi bir şekilde geçebilmesi nedeniyle tercih edilmektedir (156). Ayrıca dişlerde kalıcı lekelenmelere yol açması nedeniyle sekiz yaşın altındaki çocuklarda önerilmezler (157). Son zamanlarda bruselloz tedavisinde kinolonların kullanımı üzerinde durulmuştur. Kinolonlar hücre içi ajanlara etkili, makrofaj içine kolayca geçebilen ve makrofaj içinde birikebilen antimikrobiyal ajanlardır. Akut brusellozda tek başına siprofloksasin kullanımında semptomlar hafiflese de relaps oranı yüksek olduğundan tek başına kullanımı önerilmemektedir. Siprofloksasin ve diğer kinolonlar bruselloz tedavisinde başka bir ajanla kombine edilerek birlikte verilmelidir (158). Osteoartiküler tutulum gösteren olgularda sıklıkla kullanılan kombine ajanlar doksisiklin ve aminoglikozittir. Bu kombinasyonla hastaların %60-90' ında tam iyileşme gözlenir. Farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda, spondilitli bruselloz vakalarında tedavi süreleri 6-12 hafta arasında değişmektedir. Eritrosit sedimantasyon hızı normale dönene ve radyolojik iyileşme görülene kadar tedavi kesilmemelidir. Apse oluşan bazı olgularda tedavi süresi en az 3-6 ay a kadar uzatılmalıdır (159). Nörobruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar BOS'a iyi penetre olan ve tercihen de bakterisid özelliğinde ajanlar olmalıdır. Nörobruselloz tedavisinde en uygun tedavi rejimi ve süresi konusunda tam bir fikir birliği oluşmuşmamıştır. Fikir birliği olmasa da doksisiklinle beraber sık TMP-SMZ, seftriakson, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin 2'li veya 3'lü kombinasyonlar şeklinde 3-9 ay süreyle kullanılmasıönerilmektedir (15). Brusellozda en önemli ölüm nedeni brusella endokarditidir. Brusella endokarditi tek başına antibiyotiklerle tedavi edilebildiği halde, çoğu hastaya medikal ve kalp kapağı replasmanı gibi cerrahi bir yaklaşım gerektirmektedir. Brusella endokarditinde en sık kullanılan tedavi kombinasyonu doksisiklin, streptomisin ve rifampisin veya doksisiklin, streptomisin ve TMP-SMZ' dir (160). Rifampisin yüksek hücre içi etkinliği, lökosit ve makrofajlara penetrasyonunun iyi olması ve dokulara iyi dağılması nedeniyle brusellozun kombinasyon tedavisinde sık kullanılır (161).

Bu çalışmada bruselloz vakalarında hematolojik tutulum ve tam kan sayımı parametrelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 01 Nisan 2015 – 01 Şubat-2017 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EBEAH) Çocuk Enfeksiyon Kliniği'nde brusella tanısı ile yatırılarak veya ayaktan tedavi gören 0-16 yaş arası çocuk hastalar prospektif olarak değerlendirdi. Çalışmaya semptomu olup, EBEAH Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı' nda SAT ve Coombs antigulasyon titresi 1/160 ve üzerinde bulunan ve/veya kan/steril vücut sıvısı kültürlerinde *Brucella* spp. Üreyen hastalar dahil edildi. Bu araştırma öncesi EBEAH Klinik Araştırmalar Etik kurulundan etik kurul onayı alındı (26. 05. 2015, 2015/10-89). Hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadıkları şehir, kasaba, hayvancılık ile uğraşma, çiğ süt ve ürünlerinin tüketimi, başvuru öncesi semptom süreleri (0-2 ay: akut, 2-12 ay: subakut, >12 ay: kronik) ve ailede benzer hastalık tablosu olan birey olup olmadığı kaydedildi. Hastaların geliş yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve mikrobiyolojik incelemeleri (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, sedimantasyon hızı, CRP, Rose Bengal, SAT, Coombs aglütinasyon testi, kan kültürü/steril vücut sıvısı kültürü), hematolojik parametreler, hastalara başlanan tedavi rejimleri, tedavi süreleri ile relaps olup olmadıkları ve komplikasyonlar değerlendirildi. Laboratuvar incelemeleri Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında yapıldı. Serolojik testler için jelli tüpe 1-2 ml kan alındı. 4000 rpm/dk hız ile 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Örneklere Rose Bengal aglütinasyon, Wright tüp aglütinasyon ve Coombs aglütinasyon testi uygulandı ve çıkan sonuçlar kaydedildi. Eritrosit sedimantasyon hızının 20 mm/h'in, CRP'nin 5 gr/dl'nin üzerinde olması yüksek olarak değerlendirildi. ALT için normal referans aralığı 10-35 U/L idi ve >42 U/L değeri ALT yüksekliği, AST için normal referans aralığı 10-40 U/L idi ve >45 U/L değeri AST yüksekliği olarak kabul edildi. Tedavide 8 yaş üzerindeki hastalara doksisiklin (4 mg/kg/ gün), rifampisin (20 mg/kg/gün) ya da streptomisin (20 mg/kg/gün); 8 yaş altındaki hastalara TMP-SMZ (trimetoprim dozuna göre 10 mg/kg/gün), rifampisin (20 mg/ kg/gün) ya da gentamisin (5 mg/kg/gün) kombinasyonları verildi. Antibiyotik tedavisi 6 hafta süreyle verilirken, sakroileit olgularında 4 ay, meningoensefalit olgusunda 6 ay süreyle verildi.

Tedavi bitiminde şikâyetleri geçen, ESR ve serum CRP düzeyleri normal düzeylere gelen ve serum aglütinasyon titresi 1/160'ın altına düşen hastaların tedavileri sonlandırıldı.

Olguların hematolojik parametreleri; hemoglobin ve lökosit sayısı açısından yaş gruplarına göre dağılımı incelendi yaşa göre eritrosit değeri -2SD altında olan değerler anemi olarak değerlendirildi (Tablo 1). Yaşa göre lökosit değeri alt sınırın altında olan değerler lökopeni, üst sınırın üzerinde olanlar ise lökositoz (Tablo 2), Trombosit sayısı 150 bin/mm^3 altındaki değerler trombositopeni,trombosit sayısı 450 bin/mm^3 üstündeki değerler trombositoz olarak kabul edildi.

3.1. Antijenler

3.1.1. Rose Bengal Antijeni

Rose Bengal Testi için EBEAH mikrobiyoloji laboratuarından temin edilen lam antijeni kullanıldı.

3.1.2. Wright Antijeni

Rose Bengal, STA ve Coombs testi için, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuarından temin edilen *B. Abortus* 99 suşundan hazırlanan antijenler kullanıldı.

3.2. Serolojik Testlerin Uygulanması

3.2.1. Rose-Bengal Testi (RBT)

Temiz bir beyaz fayans üzerine 0.05 ml hasta serumu damlatıldı. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra 10 dakika oda ısısında bekletilen Rose-Bengal antijeni iyice çalkalanarak karıştırıldı ve serumun üzerine 0.05 ml damlatıldı. Bir kürdan ile iyice karıştırılarak 1.5 cm çaplı alana yaydırıldı. Aglütinasyon oluşumunu görmek için elde dairesel hareketler yaptırılarak 4 dakika çevrildi. Hafif ya da

belirgin kümeleşme görülmesi "pozitif", homojen görüntü "negatif" olarak değerlendirildi. 4 dakikadan sonra meydana gelen reaksiyonlar dikkate alınmadı.

3.2.2. Wright Tüp Aglütinasyon Testi

Tüp sporlarına test edilecek her serum için 10 tane tüp sıralandı. Son iki tüp negatif ve pozitif kontrol için kullanıldı. Birinci tüplere 0.9 ml, kontrol tüpleri hariç diğerlerine 0.5 ml serum fizyolojik konuldu. Birinci tüplere serumlardan 0.1 ml konuldu. Yeni bir pipet ucu ile iyice karıştırıldıktan sonra ilk tüplerden sonraki ikinci tüplere 0.5 ml aktarılıp karıştırıldı. Aynı pipet ucu kullanılarak aynı şekilde ikinci tüpten üçüncüye 0.5 ml konularak karıştırıldı. Bu şekilde yapılan işlem 7. tüpe kadar devam ettirildi. 7. tüpten 0.5 ml dışarı atıldı. 8. tüp antijen kontrol tüpü olarak kabul edildiğinden bu tüpe serum konulmadı. Bu şekilde serumun çift dilüsyonları (1/10, 1/20, 1/40,…) elde edildi. Son iki tüp olan negatif ve pozitif kontrol tüplerine 0.5 ml negatif ve pozitif kontrol serumları konuldu. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilen antijen süspansiyonu iyice karıştırıldı ve tüm tüplere 0.5 ml antijen eklendi. Bu işlemle tüplerdeki serum dilüsyonları birer kat arttırılmış oldu ve 1/20'den 1/1280'e kadar dilüsyonları elde edildi. Tüpler çalkalanarak karıştırıldı ve 37º C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüplerin bulunduğu sporlar çalkalanmadan, dikkatlice hareket ettirilerek uygun ışıkta gözle aglütinasyon varlığı değerlendirildi. Makroskobik olarak aglütinasyon olup olmadığının değerlendirilmesinde, üstteki sıvının berrak olduğu ve çöküntü gözlendiği durumlarda aglütinasyon olduğu kabul edilip sonuçlar "pozitif" olarak değerlendirildi. Tüplerin hafif veya orta bulanık olduğu ve çöküntü gözlenmediği durumlarda ise sonuçlar "negatif" olarak değerlendirildi. Sonuçların okunmasından önce antijen kontrol tüpünün aglütinasyon vermemiş olduğuna bakıldı. Pozitif kontrol tüpünde aglütinasyon olduğu, negatif kontrol tüpünde ise aglütinasyon olmadığı kontrol edildi. Aglütinasyonun olduğu son tüpün dilüsyonu, yani en yüksek titre test sonucu olarak kaydedildi. STA testi sonucunda 1/20 ve üzerindeki titre sonuçları seropozitivite açısından anlamlı kabul edildi.

3.2.3. Coombs Testi

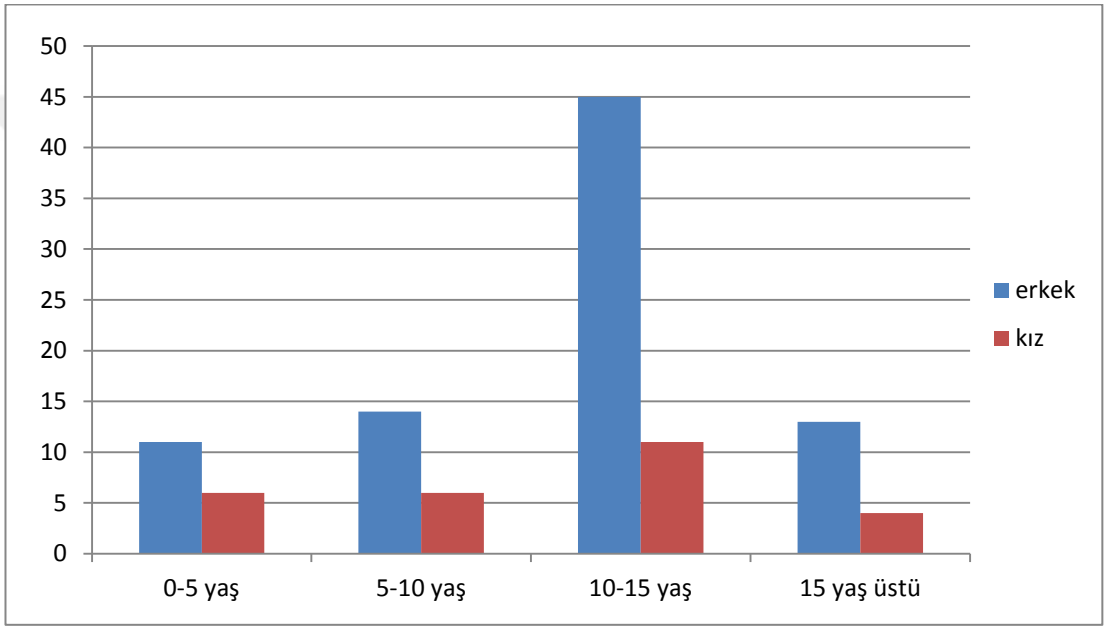
Pleyt tablasına her serum için 8 adet (A-H arası) kuyucuk yerleştirildi. Testin devamında ilk kuyucuğa(A) 95 µl diğerlerine 50µl CMAT(Coombs'lu mikroaglütinasyon test) dilüenti konuldu. İlk kuyucuğa 5 µl hasta serumu konuldu. İlk kuyucuktan başlamak üzere 3-4 kere mikropipetle alıp vererek karıştırıldıktan sonra 50 µl B kuyucuğuna aktarıldı, aynı işlem sırasıyla C kuyucuğuna kadar devam edildi ve buradan 50 µl dışarı atıldı. Bütün kuyucuklara 50 µl antijen konuldu. 6 pleyt tablası dairesel hareketle iyice karıştırıldıktan sonra özel kutusunda ıslak pamuk ile beraber 37ºC'de etüve konuldu ve 7- 24 saat sonra sonuçlar değerlendirildi.

İstatiksel analiz

Veriler SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Simirnov test) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± SD, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) değerler verilerek gösterildi. Değişkenlerin istatistiksel analizleri ki-kare testi, Korelâsyon analizleri ise Spearman testi ile yapıldı. $P<0.05$, istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya bruselloz tanısı konulan 110 hasta ileriye dönük olarak dahil edildi. Olguların 84 (% 76,15) 'ü erkek, 26 (% 23,85) 'sı kızdı ve yaş ortalamaları 10,95 ± 4,076 yıl saptandı. Bruselloz (n=110) görülen olguların 17'si (% 15) 0-5 yaş arası, 20'si (% 23.3) 5-10 yaş arası, 56'sı (% 51.6) 10-15 yaş arası, 17'si ise (% 10) >15 yaş olarak saptandı. Hastaların yaş grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. (Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları şekil 1'de gösterilmektedir.)



Şekil 1. Bruselloz hastalarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların 83 (%76,1)'ü kırsal kesimde, 25 (%22,9)'i kent merkezlerinde yaşamaktaydı. Hastaların 87 (%79,8)'sinde pastörize edilmemiş süt-peynir tüketimi, 65 (%69.1)'inin ailesinde hayvancılıkla uğraşma, 86 (%78,9)'sının ailesinde bruselloz geçirme öyküsü bulunmaktaydı. Doktora ilk başvuru, semptomlar başladıktan ortalama 60 [3-730] gün sonra olmuştu. İlk başvuruda hastaların en sık yakınmaları; ateş (n=59, %54,1), artralji (n=72, %66,1), halsizlik (n=44, %40,4), terleme (n=54, %49,5), kilo kaybı (n=39, %35,8), karın ağrısı (n=23, %21,1), baş ağrısı (n= 8 , %7,3) idi (Tablo 4).

Bruselloz hastalarının hastalık durumu incelendiğinde olguların 89(%81,7)'unun akut, 17(%15,6)'sinin subakut, 3(%2,8)'ünün kronik seyirli olduğu görüldü. Relaps/reenfeksiyon hastaların 9 (%8,3) 'unda gözlendi.

Yüzon bruselloz hastasının, %78.9'unda Rose Bengal testi pozitifti, 17 (%19,3)'sinde Brucella STA testi 1/160, 52 (%59)'sinde 1/320, 4 (%4,5)'ünda 1/640, 9 (%10,2)'unde 1/1280 geldi. Hastaların 29 (%30,2)'unda Brucella Coombs testi 1/160, 19 (%19,7)'unda 1/320, 44 (%45,8)'ünda 1/640 geldi.

Kan kültürü gönderilen hastaların 74 (%67,9)' ünde kan kültüründe üreme yoktu. Hastaların 35 (%32,1)' inde ise kan kültüründe *Brusella* spp. üremesi vardı.

Tanı anında hastaların laboratuvar incelemesinde, kan lökosit değeri ortalama 8,424 ± 2,94x109/L, hemoglobin değeri (ortalama ± SD) 13,369 ± 1,58 (gr/dl), Platelet sayısı ortanca 23.997 ± 88.076 (/uL), CRP düzeyleri ortanca 1,2 (aralık: 1-112) (mg/dl), ESH ortanca 13 (aralık: 2-67) (mm/saat), AST düzeyi ortanca 43 (aralık:9-520), ALT düzeyi ortanca 44 (aralık 1-849), GGT düzeyi ortanca 28 (aralık9-199) saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Bruselloz Tanısıyla İzlenen Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Özellikleri

	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama**	**Std. Sapma**
Beyaz küre sayısı (/uL)	3244	16865	8,424	2,94
Hemoglobin değeri (gr/dl)	9,8	17,7	13,369	1,58
Platelet sayısı (/uL)	3813	592000	23,997	88,07
C-reaktif protein değeri	1	112	1,2	1,73
Eritrosit sedimantasyon değeri	2	67	13	11,03
Serum AST düzeyi	9	520	43	69,44
Serum ALT düzeyi	1	849	44	94,89
Serum GGT düzeyi	9	199	28	30,22

SD: standart deviasyon, min: minimum, maks: maksimum,C-reaktif protein değeri normal değerler: 0-0.5 mg/dl, Eritrosit sedimantasyon değeri normal değerler: 0-20 mm/saat, AST:Aspartat Aminotransferaz, normal değerler: 5-34 U/L, ALT: Alanin Aminotransferaz, normaldeğerler: 0-55 U/L, GGT: Gama Glutamil Transferaz, normal değerler: 12-64 U/L,

Bruselloz olgularının laboratuvar bulguları incelendiğinde, 19 hastada anemi, 4 hastada trombositopeni, 2 hastada lökopeni, 21 hastada lökositoz, 4 hastada

pansitopeni, 1 hastada anemi + trombositopeni , 12 hastada nötropeni, 15 (% 13,8) hastada eozonofili saptandı (Tablo 5). Tanı anında 5 hastada CRP yüksekliği, 21 hastada ALT yüksekliği, 28 hastada AST yüksekliği saptandı.

Tablo 5. Bruselloz olgularının laboratuvar bulguları

Labaratuvar bulguları	**Hasta sayısı(%)**
Anemi	19 (% 17,2)
Trombositopeni	4 (% 3,6)
Lökopeni	2 (% 1,8)
Lökositoz	21 (% 19)
Pansitopeni	4 (% 3,6)
Anemi + Trombositopeni	1 (% 0,9)
Nötropeni	12 (% 10,9)
Eozonofili	15 (% 13,8)

Hemogram testinde değişik serilerinde sitopenisi olan birhasta İTP, iki hasta KKKA ön tanılarıyla yatırılmış sonrasında bruselloz oldukları saptandı.

Hastalara ait tüm laboratuvar parametrelerine ait minimum ve maksimum değerler Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Bruselloz olgularının maksimum ve minimum laboratuvar değerleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Lökosit değeri	108	3244	16865	8424,06	2947,882
Hemoglobin değeri	108	9,8	17,7	13,369	1,5871
RBC sayısı	108	4	7	5,18	,566
MCV sayısı	108	63,59	89,22	78,7824	5,31542
MCH sayısı	108	13,30	31,61	25,8031	2,97302
RDW sayısı	108	6,26	17,35	12,4868	1,50482
Trombosit değeri	109	3813	592000	323997,22	88076,844
MPV değeri	108	,21	648,00	12,3008	61,75585
PCT değeri	108	,00	22,00	,5758	2,71474
PDW değeri	108	16,75	27,07	19,1318	1,16766
ANS değeri	108	1030	9994	3676,74	1759,143
Mutlak eozonofil sayısı	108	0	3690	275,85	438,058
Sedimantasyondeğeri	105	2	67	13,37	11,031
CRP değeri	108	0,1	11,2	1,223	1,7365
Coombs aglütinasyon testi	105	40	1280	416,00	290,654
Brusellatüpaglütinasyon testi	87	40	1280	363,22	295,342
En yüksek AST değeri	108	9	520	43,44	69,445
En yüksek ALT değeri	108	1	849	44,44	94,896
En yüksek GGT değeri	108	9	199	28,32	30,222

MCV: Ortalama eritrosit volümü, normal değerler:81,8-98 fL,MCH: Ortalama eritrosit nötrofil sayısı, normal değerler:27-32,3pg,MPV:Ortalama trombosit volümü normal değerler:9,1-12,1fL ,PDW: Trombosit dağılım genişliği normal değerler:9,9-16,1 fL , PCT :Trombosit platokriti normal değeri:%0,17-0,39, ANS:Absolünötrofil sayısı normal değerler:1.8-8,89 x10^3U/L, AST:AspartatAminotransferaz, normal değerler: 5-34 U/L, ALT: Alanin Aminotransferaz, normal değerler: 0-55 U/L, GGT: Gama Glutamil Transferaz, normal değerler: 12-64 U/L,

Hastalara uygulanan tedavi protokolleri Tablo7'de gösterilmiştir. Relaps/reenfeksiyon tanısı olan ya da komplikasyon bulgusu olan hastalarda üçlü kombinasyon tedavileri verildi. Tedavilere bağlı minör gastrointestinal sistem yakınmaları (bulantı, karın ağrısı) dışında ciddi bir yan-etki gözlenmedi. Tedavi bitiminden sonraki 1 yıl içerisinde 9 hastada relaps veya reenfeksiyon saptandı. Bu olgular 6 haftalık tedavi verilen, ancak tedaviye uyumsuz olduğu düşünülen hastalardı.

Tablo 7. Hastalara verilen tedavi protokolleri

	Sayı	Yüzde	Standart sapma	Toplam yüzde
Rifampisin + Doksisiklin	72	66,1	66,1	66,1
Rifampisin +TMP-SMX	21	19,3	19,3	85,3
Rifampisin + Doksisiklin + Streptomisin	13	11,9	11,9	97,2
Rifampisin +TMP-SMX + Streptomisin	3	2,8	2,8	100,0
Total	109	100,0	100,0	

Yüzdokuz bruselloz hasatsının 83 (%76,1)' ünde kür sağlandı, 9(%8,3)'unda nüks görüldü, 17(%15,6)'sinde parsiyel yanıt alındı. İlk kür tedavi sonrası hastaların durumu Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. İlk kür tedavi sonrası hastaların durumu

	Sayı	**Yüzde**	**Standart sapma**	**Toplam yüzde**
Kür	83	76,1	76,1	76,1
Nüks	9	8,3	8,3	84,4
Parsiyel yanıt	17	15,6	15,6	100,0
Total	109	100,0	100,0	

5. TARTIŞMA

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerle enfekte hayvanlardan elde edilmiş süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesiyle gıda kaynaklı olarak bulaşan, ayrıca bu enfekte hayvanların sekresyonlarına maruz kalma ya da pişmemiş et tüketimi ile, bütünlüğü bozulmuş deriden, mukozadan direk temasla yâda ürogenital salgılarla kontamine tozların inhale edilmesiyle bulaşı olabilen zoonotik morbiditesi yüksek bir hastalıktır (104, 115).

Hematolojik değişiklikler brusellozda sık görülür. Çocukluk çağı brusellozunda lökositoz, anemi, göreceli lenfositoz ile birlikte lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar görülebilmektedir (162). Akut bruselloz vakalarında hematolojik komplikasyonlardan daha sık anemi ve lökopeni görülür. Brusellozdaki hematolojik değişikliklerin etiyolojisinde hemofagositoz, periferik yıkım, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immün yıkım rol oynar (162).

El-Koumi ve arkadaşlarının (163) yapmış olduğu çalışmada olguların % 43'ünde anemi, % 38'inde lökopeni, % 20'sinde lökositoz, % 18'inde pansitopeni olduğu saptanmıştır. Uluğ ve arkadaşları (164) ise olgularının % 40.9'unda anemi, % 13.6'sında trombositopeni, % 18.2'sinde lökopeni, % 4.5'inde pansitopeni ve % 9.1'inde lökositoz bulmuşlardır. Dilek ve arkadaşları (165) çocuklarında dâhil edildiği 787 bruselloz hastasında olguların % 56'sında anemi, % 14'ünde trombositopeni, % 12'sinde lökopeni, % 5'inde pansitopeni, % 4'ünde lökopeni + trombositopeni bulmuşlardır. Bu çalışmada önceki çalışmalara benzer şekilde olguların %17,2'sinde anemi, %3,6'ünde trombositopeni, %1,8'inde lökopeni, %19'unda lökositoz, % 3,6'sında pansitopeni, %0,9'unda anemi + trombositopeni, %10,9'unde nötropeni, %13,8'inde eozonofili bulundu. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak literatürle uyumluluk göstermekte olup, bruselloz olgularında hematolojik komplikasyonların hastalığın şiddetine göre geniş bir dağılım gösterdiği sonucu çıkmaktadır.

Al-Eissa ve arkadaşları (165) yapmış oldukları çalışmada brusellozda anemiye yol açabilen sebeplerienfeksiyona sekonder olarak demir metabolizmasında değişiklikler, hipersplenizm, kanama, kemik iliği depresyonu ve otoimmün hemoliz olarak bulmuşlardır. Brusellozda görülen lökopeni multifaktoriyel olarak düşünülmektedir (162, 166). Trombositopeni diğer komplikasyonlara nazaran daha nadir görülmekle birlikte hipersplenizm, reaktif hemofagositoz ve immün yanıt sonucu trombositlerin yıkıma uğraması brusellozdaki trombositopeni nedenleri arasında sayılmaktadır (167). Çalışmamızda bir olguda ağır trombositopeni saptanmış olup hastada ilk etapta İTP düşünüldü. Yoğun destek tedavileri alan bu hastalarda İTP etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerin negatif gelmesi, bakılan periferik yaymanın İTP ile uyumlu olmaması, ayrıca hastaya yapılan kemik iliğinde İTP bulgularının olmaması ve brusellaya yönelik yapılan serolojik testlerin pozitif gelmesi, sonradan kan kültürlerinde brusella üremesi ile bruselloz tanısı kondu. Çalışmamızda iki olguda da hayvancılıkla uğraştıkları, endemik bölgede yaşadıkları ve yaz ayında başvurdukları için Kırım-Kongo kanamalı ateşi ön tanısı düşünüldü, Kırım-Kongo kanamalı ateşine yönelik moleküler ve serolojik testlerin negatif gelmesi ayrıcabrusellaya yönelik yapılan serolojik testlerin pozitif gelmesi ile bruselloz tanısı konmdu. Hastaların sonrasında kan kültüründe de *Brucella* spp. üremesi olmuştur. Literatürde de Almış ve Yakıncı (168) kene ısırığı öyküsü ve ağır trombositopenili bir hastada ilk başta Kırım-Kongo kanamalı ateşi düşünmüş olup sonrasında tanısı brusella olarak kesinleşen bir hasta bildirmişlerdir. Kara ve arkadaşlarının (169) çalışmasında da endemik bir bölgede KKKA ön tanısıyla yatırılan çocuk hastaların 2 sinde bruselloz tanısı konmuştur. Bu tabloda gelen olgularda ilk etapta Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığı düşünülüp destek tedavileri başlansa da özellikle Kırım-Kongo kanamalı ateşi serolojik testleri negatif gelen hastalarda brusella hastalığı da akılda tutulmalıdır.

Bruselloz olgularında trombositler, etkilenen hematolojik parametrelerinden biridir. Akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlar megakaryopoezisi engelleyebilmektedir. Ancak kronik inflamasyon sıklıkla reaktif trombositoz ile ilişkilidir (170). Doğuştan immünitenin bir parçası olarak patojenler tarafından aktive olan küçük trombositler patojenlere bağlanabilme yetenekleri vardır ve belli

bakterileri öldürebilen mikrobisidal proteinleri salgılayabilmektedirler (171, 172). Günümüzde cihazların gelişmesiyle beraber trombositlerin yanında ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi değerlerde kullanılmaya başlanmıştır. Sıklıkla kullanılan parametrelerden biri MPV olup trombosit büyüklüğünü göstermektedir. Kronik hastalık ve enfeksiyonların kemik iliğinin değişik serileri üzerine etkileri görülebilmektedir. Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (173, 174). MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumda genellikle artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumda ise azalır (139, 143). Genç trombositler büyük, stoplazması yoğun ve daha aktiftirler (143). Dolayısıyla yüksek MPV olan grupta trombosit işlevlerinde artış gözlenir(139, 144). Tüm bu değişikliklerin yanı sıra çeşitli hastalıkların trombosit hacimleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır. Platelet dağılım genişliği (PDW), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümünün plateletlerdeki karşılığıdır. Yüksek PDW değeri artmış platelet hacim heterojenitesinin göstergesidir (167). Bu çalışmada verileri yeterli bulunan 108 olgunun ortalama MPV değeri %12,3, ortalama RDW değeri %12,4, ortalama PDW değeri %19,1 geldi. Literatürde MPV ve PDW ile ilgili çeşitli hastalıklar ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır; ancak bruselloz olguları üzerinde çokda fazla çalışma yapılmamıştır. Bu konuda yapılacak geniş serili çalışmalar sonrası MPV ve PDW değerlerinin bruselloz hastalığındaki önemi araştırılmalıdır.

Bruselloz, yaş ve cinsiyet farklılığı gözetmeyen bir hastalıktır. Daha önce yapılan çalışmaların bazılarında cinsiyet ve bruselloz görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmazken bazı çalışmalarda ise göreceli olarak erkek hasta sayısının kızlardan fazla olduğu görülmüştür (88). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde erkeklerde daha sık bulundu. Yapılan çeşitli çalışmalarda brusellozun cinsiyetle ilişkili bir hastalık olmadığı bildirilmektedir (175-177).Koşar ve ark.'larının (113), çalışmalarında, kadınlarda daha sık bulunmuş ve bu durum kırsal kesimlerde hayvanlarla daha çok kadınların ilgilenmesine bağlanmıştır. Çataklı ve ark (178), Karadağ-Öncel ve ark. (10) ve Çelebi ve ark. (162), çalışmalarında benzer şekilde olup erkek cinsiyet oranları sırasıyla % 75- % 54- % 63'tür. Çetinkaya ve ark. (179) Afyon'un kırsal bölgelerinde yaptıkları çalışmada, kadınlarda %6.3,

erkeklerde %3.1 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Bazı çalışmalarda da hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Tansel ve ark. (180) Edirne'de Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1994-2001 tarihleri arasında yetişkinler arasında yaptığı bruselloz tanısı olan 40 olgu üzerinde geriye dönük olarak yaptıkları çalışmada hastaların %76.5'inin erkek, % 23.5'inin kadın olduğunu, Gür ve ark. (181), kadınlarda %8.8, erkeklerde %12.2 oranında seropozitiflik bulmuşlardır. Sümer ve ark. (182), kadınlarda %5.1, erkeklerde %12.5 oranında seropozitiflik tespit etmişlerdir. Bunun nedeni hayvan yetiştiriciliği, mezbaha işçiliği, veterinerlik ve sağlık memurluğu gibi bruselloz yönünden riskli mesleklerde çalışanların genellikle erkekler olmasına bağlı olarakenfeksiyonun erkeklerde görülme oranının yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Bruselloz çocukluk çağında hemen hemen tüm yaş gruplarında görülebilmektedir.Hastalığın farklı yaş gruplarında bulaşma şekli farklı olabilmektedir. Herhangi bir ülkede çocukluk çağında brusellozun görülmesi, hastalığın o bölgede endemik olduğunu gösterir (183). Çocukluk çağı brusellozunun değerlendirildiği bazı çalışmalarda hastaların yaş ortalaması çeşitli aralıklarda olduğu bulunmuştur. Karadağ ve arkadaşları (10) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 11,2 ± 3.5 yıl (yaş dağılımı, 4-18 yıl), Çataklı ve arkadaşları (178) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 10.5 ± 2.5 yıl (yaş dağılımı, 3-15 yaş), El-Koumi ve arkadaşları (163) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 7.6 ± 1.8 yıl, Uluğ ve arkadaşları (164) yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşlarını 8.9 ± 2.8 yıl, Fanni ve arkadaşları (184), yaptıkları çalışmada brusellozlu çocukların ortalama yaşını 6,88 yıl (% 47' si 2- 5 yaş arası, % 32 'si 5- 10 yaş arası, % 20' si 10- 14 yaş arası) bulmuşlardır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 10,95 ± 4.07yıl bulundu.

Ülkemizde en çok bulaş pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin alınması ile olmaktadır (185). Tansel ve ark. (180), Edirne'de yaptıkları çalışmada hastaların %62.5'inde taze peynir yeme öyküsünün olduğunu, Cesur ve ark. (186), Ankara'da 85 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada hastaların %28.2'sinde taze peynir yeme öyküsünün olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada bruselloz hastalarının 87 (%79,8)'sinde süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketildiği, 21(%19,3)'inin ise süt ve süt ürünlerini pastörize ederek tükettiği gösterildi. Bu sonuçlar peynir yapımında süte mutlaka kaynatma işlemi uygulanması ve peynirin üretildikten sonra hemen piyasaya sürülmemesi, yeterince olgunlaşmadan tüketilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada verileri yeterli görülen 109 bruselloz olgusu incelendiğinde hastaların 86 (%78,9)'sının hayvancılıkla uğraştığı ve 23 (%21,1)'ünün hayvancılıkla uğraşmadığı görüldü.Hastaların 54(%49,5)'ünün ailesinde bruselloz öyküsü varken,55(%50,5)'inin ailesinde bruselloz öküsü yoktu. Ateş brusellozda sıklıkla karşımıza çıkan en sık semptomdur. Çelebi ve ark. (162) ise olgularında ateş % 88.7 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmada ise ateş yüksekliği % 54,1 lik oranında artraljiden sonra en sık semptom olarak bulundu. Başvuru semptomlarındaki bulgularımız literatürle benzer şekilde uyumludur.

Osteoartiküler tutulum çocukluk çağı brusellozunda sık görülen bir tutulumdur ve en sık büyük eklemler tutulmaktadır. Parlak ve arkadaşlarının 496 çocuk olgu üzerinde yaptığı bruselloz serisinde artrit oranı %10.1 olarak bildirilmiştir (14). Bu çalışmada hastaların %21.1'inde artrit saptandı ve tümü monoartritti. En sık tutulan eklem dizdi. Bosilkovski ve arkadaşlarının çalışmasında ise kemik eklem tutulumu olan brusellozlu çocuk hastaların %71.4'ündemonoartiküler tutulum saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık yarısında kalça tutulumu görülürken, %48,6' sında bizim çalışmamızda olduğu gibi diz tutulumu bildirilmiştir (17).

Çalışmamızda hastalık evreleri değerlendirildiğinde hastaların %81,7'sinin akut, %15,6'sinin subakut, %2,8'inin kronik evrede olduğu görüldü. Çelebi ve ark. (162)yaptığı çalışmada %72,5 akut, Yılmaz ve ark. (187) 21 brusellozlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 14 olguda semptomların 1 aydan kısa (akut) 7 olguda

ise 1 aydan uzun (subakut-kronik) olduğunu bildirmişlerdir. Aygen ve ark.'larının (188) çalışmalarında %67,1 akut, %25,2 subakut ve %5 kronik form, İbak ve ark.'larının (189) çalışmalarında %70,1 akut, %27.8 subakut ve %2 kronik form rapor edilmiştir. Görüldüğü gibi çalışmamızdaki klinik formların litteratür ile uyumlu olduğu sonucu çıkmaktadır.

Brusellozun kesin tanısı çeşitli mikrobiyolojik yöntemlerle (kan, kemik iliği ya da diğer dokulardan etkenin izole edilmesi) konur. Bununla birlikte, pratikte mikrobiyolojik yöntemlerin gerek kullanımı gerekse de bakteri izolasyonundaki güçlükler nedeniyle bruselloz tanısı için en çok serolojik testler kullanılmaktadır (115, 162). Bruselloz tanısında Rose Bengal, STA ve Coombs gibi serolik testlerde sıklıkla kullanılır. Bu testlerde titrasyonlar1/40 ile 1/5120 arasında değişir. Bu testlerde bruselloz için 1/160 ve üzeri titreler daha anlamlı kabul edilir (66, 190). Bruselloz tanısında en sık kullanılan serolojik test brusella STA testidir. Çataklı ve arkadaşları (178) yaptıkları çalışmada Brucella STA titresini % 33 olguda 1/320, % 30 olguda 1/640 ve % 36 olguda 1/640 olarak bulmuşlardır. Ayazi ve arkadaşları (191) % 16.5 olguda 1/320, % 30 olguda 1/640, % 16.5 olguda 1/1280, % 10 olguda 1/2560 olarak saptamışlardır. Uluğ ve arkadaşları (164) % 31.8 olguda 1/160, % 54.6 olguda 1/320,%9.1olguda 1/640,%4.5 olguda 1/1280 olarak tespit etmişlerdir. Bizim sonuçlarımızda daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde bruselloz hastalarının, 17 (%19,3)'sinde brucella STA testi 1/160, 52(%59)'sinde 1/320, 44(%45,8)'ünda 1/640, 4(%4,16)'ünde 1/1280 saptandı.

Brusellozda karaciğer tutulumu ile sık karşılaşılır ve karaciğer enzimlerinde hafif artış görülür. Bu bulgular granülomatöz veya nonspesifik hepatite bağlı olabilir (192). Brusellozun karaciğer ve dalak üzerindeki etkileri genelde hafiftir ve antimikrobiyal tedavi ile genellikle düzelir. En sık karşılaşılan anormallikler ALT, AST düzeyinin yükselmesidir (192). Uluğ ve arkadaşları(164) yaptıkları çalışmada Serum AST düzeyini % 54, ALT düzeyini ise % 36 oranlarında yüksek bulmuşlardır. Çelebi ve arkadaşları (162) olgularının %41'inde transaminaz yüksekliği tespit etmişlerdir. Yine Fanni ve arkadaşları(184) % 19 hastada ALT, % 31 hastada AST yüksekliği tespit etmişlerdir. Yine Demir ve arkadaşları (193) yaptıkları çalışmada % 23,9 hastada transaminaz yüksekliği bulmuşlardır. Bu çalışmada serum AST düzeyi

olguların % 25,4'ünde, ALT düzeyi ise % 19'unde yüksek bulundu. Çalışmamızdaki veriler litteratürle uyumludur.

Bruselloz tanısında altın standart kan ve/veya steril vücut sıvısında Brusella mikroorganizmasının üremesidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, bruselloz olgularda kan kültüründe üreme oranı %7-41 arasında bildirilmiştir (102, 153). Bu çaşışmada kan kültürü pozitiflik oranı % 32,1olup diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Bu durum tedavi öncesi kan kültürlerinin alınması ile ilişkili olabilir. *Brusella* türleri yavaş üreyen mikroorganizmalar olduğundan, brusellozdan şüphelendiğinde kültür materyalinin laboratuarda daha uzun süre bekletilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

CRP başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere bir çok hastalığın tanı ve takibinde kullanılan önemli akut faz reaktanlarından biridir. Çelebi ve arkadaşları (162) yaptıkları çalışmada bruselloz olgularının % 40'ında CRP yüksekliği bulmuşlardır. Yine Ayazi ve arkadaşları (191) olgularının % 48'inde, Buzgan ve arkadaşları (195) olgularının % 58.4'ünde, Çataklı ve arkadaşları (178) olgularının % 63,6'sında CRP yüksekliği bulmuşlardır. Bu çalışmada diğer çalışmaların farklı olarak olguların % 4,5'unda CRP yüksekliği bulundu. Ayrıca çalışmamızda bruselloz olgularında; CRP ile brucella STA ve Coombs aglütinasyon titreleri, ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon yoktu. CRP ile hemoglobin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. Çalışmamızda CRP düzeyi yüksek olmamasına rağmen brusellozdan şüphelenildiği durumlarda serolojik tanı testleriyle birlikte serum CRP düzeyi brusellozun tanı ve takibinde, komplikasyonlarının ve ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bakılması gereken önemli bir parametredir.

Brusellada tedavinin amacı akut hastalığı kontrol altına almak, komplikasyonları ve relapsları engellemektir (181). Brusella türleri, hücre içinde yaşayan patojenler olduğundan, tedavide ancak hücre içine etki edebilen ilaçların yeterli sürede uygulanması başarı sağlamaktadır. Brusellada tekli antibiyotik uygulaması tedavi sonrası klinik relapslara yol açabildiğinden önerilmemektedir (196).Tedavide 8 yaşından küçük çocuklara TMP-SMZ+rifampisin, 8 yaşve üstü

çocuklara doksisiklin + rifampisin veya doksisiklin + streptomisin veya gentamisin uygulandı. Tedavi süresi 6 hafta olarak belirlenirken komplike olgularda süre uzatıldı. Çalışmamızda en sık kullanılan tedavi protokolü %66,1 hastada rifampisin + doksisiklindi. Bu şalışmada bruselloz hastalarının 83 (%76,1)'ünde kür sağlanmış olup, 9 (%8,3)'unda nüks görüldü. Ayrıca uygun tedavi verilen hastaların 17 (%15,6)' sinde parsiyel yanıt alındı. Karadağ,Öncel ve ark. (10) çalışmasında relaps % 6.6 oranında gözlendi. Abuhandan ve ark. (197)çalışmasında relaps görülmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada brusellozu olan çocuk hastaların hematolojik parametreleri değerlendirilmiş, bu olgularda saptanan anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, nötropeni gibi hematolojik bulguların görülme sıklığının literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın temel kısıtlığı kontrol gurubunun olmamasıdır. Bruselloz olgularında hematolojik parametlerinin prognoz üzerine etkilerini belirleyebilmek için daha geniş vaka serilerilerine ve kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Yüzon bruselloz olgusunun 84 (% 76,3) 'ü erkek, 26 (% 23,7) 'sı kızdı.
2. Bruselloz olgularının yaş ortalaması 10,83 ± 4,07 yıl saptandı.
3. Verileri yeterli bulunan 108 bruselloz olgusunun 25 (%22,9)'inin il merkezinde yaşadığı, 83 (%76,1)'ünün köy veya kasabada yaşadığı görüldü.
4. Bruselloz olgularının %49,5'inin ailesinde bruselloz geçirme öyküsü varken, %50,5'inin ailesinde bruselloz geçirme öyküsü yoktu.
5. Verileri yeterli bulunan 108 bruselloz hastası incelendiğinde 87 (%79,8)'sinde süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketildiği, 21 (%19,3)'inin ise süt ve süt ürünlerini pastörize ederek tükettiği görüldü.
6. Verileri yeterli bulunan 109 bruselloz olgusu incelendiğinde olguların 86 (%78,9)'sının hayvancılıkla uğraştığı 23 (%21,1)'ünün hayvancılıkla uğraşmadığı görüldü.
7. Yüzdokuz bruselloz hastasının belirti başlama süreleri 3 gün ile2 yıl arasında değişmekteydi.
8. Bruselloz hastaların %21.1'inde artrit saptandı ve tümü monoartritti. En sık tutulan eklem dizdi.
9. Yüzdokuz bruselloz hastanın hastalık durumu incelendiğinde hastaların 89 (%81,7)'unun akut, 17(%15,6)'sinin subakut, 3(%2,8)'ünün kronik seyirli olduğu görüldü.
10. Yüzsekiz bruselloz hastasının 12 (%11)'sinde KCFT bozukluğu görüldü. 21 hastada ALT yüksekliği, 28 hastada ise AST yüksekliği görüldü.
11. Çalışmamızda bruselloz olgularının 74 (%67,9)'ünde kan kültüründe üreme olmadığı, olgularının 35 (%32,1)'inde ise kan kültüründe üreme olduğu görüldü.
12. Yüzon Bruselloz hastasının, %78.9' unda Rose Bengal aglutinasyon testi pozitif geldi.
13. Yüzon bruselloz hastasının, %19,3'ünde Brucella STA testi 1/160, %59'unda 1/320, %45,8'inde 1/640, %4,16'sında 1/1280 saptandı.

14. Hastaların %30,2'sinde Brucella Coombs testi 1/160, %19,7'sinde 1/320, %45,8'inde 1/640 geldi.
15. Bruselloz olgularının laboratuvar bulguları incelendiğinde, 19 hastada anemi, 4 hastada trombositopeni, 2 hastada lökopeni, 21 hastada lökositoz, 4 hastada pansitopeni, 1 hastada anemi + trombositopeni,12 hastada nötropeni, 5 hastada CRP yüksekliği saptandı.
16. Pansitopeni saptanmış olan 4 (% 3,6) hastanın Brucella STA titresi sonucu1/160, 2 (% 50) hastada 1/320, 2(% 50) hastada 1/1280 olarak saptandı.
17. Çalışmamızda bir olguda ağır trombositopeni saptanmış olup hastada ilk etapta İTP düşünülmüştür.
18. Çalışmamızda iki olguda da hayvancılıkla uğraştıkları, endemik bölgede yaşadıkları ve yaz ayında başvurdukları için Kırım-Kongo kanamalı ateşi ön tanısı düşünülmüş, Kırım-Kongo kanamalı ateşine yönelik moleküler ve serolojik testlerin negatif gelmesi ayrıca brusellaya yönelik yapılan serolojik testlerin pozitif gelmesi ile bruselloz tanısı konmuştur.
19. Çalışmamızda en sık kullanılan tedavi protokolü %66,1 hastada rifampisin + doksisiklindi.
20. Çalışmamızda Bruselloz olgularının %76,1'inde kür sağlanmış olup, 9 (%8,3)'unda nüks görüldü. Bu hastalardan uygun tedavi verilen olguların 17 (%15,6)'sinde parsiyel yanıt alındı.

Bruselloz birçok organ ve sistem tutulumuna neden olabilen bir hastalıktır. Diğer komplikasyonlar kadar hematolojik tutulum da hastalığın önemli bir morbidite nedenidir. Bu çalışmada en sık anemi görülmeklebirlikte pansitopeni tablosuna kadar geniş bir yelpazede hemogram bulgularına rastlanmıştır. Hastaların hematolojik parametreleri önemli olup diğer laboratuvar değerleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Ağır trombositopeni ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda ilk etapta Kırım-Kongo kanamalı ateşi hastalığı ve İTP düşünülüp serolojik testleri negatif gelen hastalarda brusella hastalığı da akılda tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Trujillo IS, Zavala AN, Caceres JG, C M. Brucellozis. Infectitious Disease. Clinics of North America1994. p. 225-41.
2. Yüce A, Çavus SA. Türkiye'de Bruselloz Genel bakış. Klimik dergisi. 2006;19(3):87-97.
3. Goldbaum F, Leoni J, Wallach J, Fossati C. Characterization of an 18-kilodalton Brucella cytoplasmic protein which appears to be a serological marker of active infection of both human and bovine brucellosis. Journal of clinical microbiology. 1993;31(8):2141-5.
4. Pickering L, Baker C, Long S. ft McMillan, JA (Eds.).(2006). Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases.149-202.
5. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 636-42.
6. B. S, Topçu AW, Söyletir G, (editors). DM. Brucella Türleri İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002(2):1647-52.
7. Ş. A. Zoonotik İnfeksiyonların Veteriner Hekimlik Boyutu. Klimik XIITürk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı 2005:128-9.
8. E Y, Mandell GL, Bennet JE, Dolın R e. Brucella species Principles andPractice of Infectious Disiases. Cuhurchil-Livingstone 2000:2386-93.
9. EJ. Y, Mandell GL, Bennett JE, (eds). DR. Brucella species. In Principles andPractice of Infectious Diseases. 7th ed Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010:2921-25.
10. Karadağ-Öncel E, Özsürekci Y, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Çelik M, et al. Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011;54:135-41.
11. Ayaz C. Brusellozun Türkiye'deki durumu. Klimik Derg. 2005;18(Suppl 1):100-1.
12. Young E, Mandell GL, Bennet JE, Dolın R e. Brucella species. In Principles andPractice of Infectious Disiases. . 5th edNew York : Cuhurchil-Livingstone 2000:2390-98.

13. TH. S, Topçu W, A S, G DMe. Bruselloz İnfeksiyon Hastalıkları kitabında. Nobel Tıp Kitabevleri. 1996:486-91.
14. TH. S, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M E. Bruselloz İnfeksiyonHastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:646-52.
15. EJ. Y, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R e. Brucella species.Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed, Philadelphia: ChurcillLivingstone. 2010:2932-35.
16. Bodur H, Balaban N, Aksaray S, Yetener V, Akinci E, Çolpan A, et al. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of Brucella isolates. Scandinavian journal of infectious diseases. 2003;35(5):337-8.
17. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O, Baydar I, Ekinci E, Karaoglan I, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. International journal of clinical practice. 2003;57(1):20-4.
18. Köylü Ö, Aras Z, Uçan US. Konya ilinde risk altinda bulunan insanlarda Brucella canis infeksiyonu seroprevalansi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 2009;23(2):73-7.
19. Staszkiewicz J, Lewis C, Colville J, Zervos M, Band J. Outbreak of Brucella melitensis among microbiology laboratory workers in a community hospital. Journal of clinical microbiology. 1991;29(2):287-90.
20. MM. M. Brucellosis. London1989. p. 990-8.
21. EJ. Y. Brucellosis Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ Kaplan SL(eds)Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia:Saunders2004. p. 1582-88.
22. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış Yayınları. 2000:293-5.
23. Bakanlığı TS. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2006. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2003.
24. Pickering M, Larry K, Kimberlin M, David W, Long M, Sarah S. Red book: American academy of pediatrics; 2003.

25. Khuri-bulos NA, Daoud AH, Azab SM. Treatment of childhood brucellosis: results of a prospective trial on 113 children. The Pediatric infectious disease journal. 1993;12(5):377-80.
26. B. B, Ş. U. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi. 1999(Ankara):571- 7.
27. Winn WC, Koneman EW. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology: Lippincott williams & wilkins; 2006.
28. Savaşan S, Üniversitesi AM, Enstitüsü SB. Sığır ve koyun abortlarından brucella spp. izolasyonunda farklı selektif besiyerlerinin karşılaştırılması. 2013.
29. TH. S, AW T, G S. Bruselloz. In: M D, editor. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 676-82.
30. Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: Pan American Health Org; 2003.
31 Chugh T, Nusrat H, Mustafa A. A study ofsecreted cytokine profile in humanbrucellosis. 11 th ECCMID 1-4 April Congress Book. İstanbul, Turkey. 2001;601.
32. Usta Çelebi Ş. Temel ve klinik Mikrobiyoloji. Sıhhiye, Aankara: Güneş kitabevi; 1999.
33. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji: Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları,(uygulama konuları ile). İzmir: Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları; 1995.
34. B. S, AW T, G S, (editors) DM. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:1677-82.
35 Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış Yayınları. 2000:199-204.
36. EJ. Y. Brucella Species. In: Chuchill-Livingstone, editor. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia2005. p. 2669-74.
37. Bundle D, Cherwonogrodzky J, Caroff M, Perry M, editors. The lipopolysaccharides of Brucella abortus and B. melitensis. Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie; 1987: Elsevier.
38. Sharp SE, Loeffelholz M. Biothreat agents. Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition: American Society of Microbiology; 2015. p. 217-25.

39. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Medical progress: brucellosis. The New England journal of medicine. 2005;352(22):352-62.
40. Moyer NP, LA. H, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MC, TenoverFC, et al. Brucellain Manuel of Clinical Microbiology. 6thed ASM Press Washington. 1995: 549-55.
41. Kolman S, Maayan M, Gotesman G, Rozenszajn L, Wolach B, Lang R. Comparison of the Bactec and lysis concentration methods for recovery ofBrucella species from clinical specimens. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 1991;10(8):647-8.
42. Bricker BJ. Diagnostic strategies used for the identification of Brucella. Veterinary microbiology. 2002;90(1):433-4.
43. Young EJ, Mandell GL, Bennett JE, R(eds). D. Brucella species. In Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed Philadelphia: Churcill Livingstone. 2010:2921-25.
44. Eduwardo G, Carlos C, Sherwood L, Gorbach M, John G, Barlett M, et al. Brucella In İnfectious Diseases 2nd Ed Philadelphia: Wb Saunders Company. 1998:1837-45.
45. EJ: Y. Serologic Diagnosis of Human Brusellosis Analyses of 214 Cases byAgglutination Tests And Review of The Literature. Rev Infect Dis,. 1991(13):359-72.
46. Özbakkaloğlu B, Tünger Ö, Dinç B, Borand H, Orhon H. Manisa ilinde ki risk gruplarında bruselloz seroprevalansı. İnfeksiyon dergisi. 1998;12:453-7.
47. Baron E, Peterson L, Finegold S. Nonfermentative gram-negative bacilli and coccobacilli. Bailey & Scott's diagnostic microbiology, 9th ed Mosby-Year Book, Inc St Louis, MO. 1994:386-405.
48. K. K. Klinik Mikrobiyoloji. 2 Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa. 1994:135-9.
49. Bilgehan H, Klinik mikrobiyolojik tanı: Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları; 2002.
50. K: Ö. Brusellosis'in Tarihçe ve Etyolojisi. 24 Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 1990.

51. Savaşan S, Enstitüsü SB. Sığır ve koyun abortlarından brucella spp. izolasyonunda farklı selektif besiyerlerinin karşılaştırılması: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
52. Moyer NP, Evins GM, NE: P. Comparison of Serologic Screen Tests ForBrusellosis. . JClin Microbiol,. 1987:1969-72.
53. Young EJ:th Edition E, Mandell GL, Dougles RG, JE) B. Newyork Churchill Livingstone Inc,. 1995:2053-60.
54. H: B. Klinik mikrobiyoloji. Barış Yayınları. 1992:157-68.
55. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clinical infectious diseases. 1995;21(2):283-90.
56. Alton GG, Jones LM, Pietz DE, Organization WH. Laboratory techniques in brucellosis. 1975.
57. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Reviews of infectious diseases. 1991;13(3):359-72.
58. Avşar K, Kaya O, Sütçü R, Cüre M. Bruselloz olgularında sitokin düzeyleri. Medical Journal of Suleyman Demirel University. 2012;19(2).
59. Tümtürk A, Yetkin M, Tülek N. K› l› ç D. Brusellozun tan› ve takibinde serum aglütinasyon testi ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yönteminin yeri. Klimik Derg. 2004;17(2):107-12.
60. Garin-Bastuji B, Blasco J, Marín C, Albert D. The diagnosis of brucellosis in sheep and goats, old and new tools. Small Ruminant Research. 2006;62(1):63-70.
61. H: B. Klinik mikrobiyoloji. Barış Yayınları. 1992: 170-78.
62. Murray P, Baron E. BE, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of clinical microbiology. 1999;7.
63. N. S. Nörobruselloz. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2006:82-6.
64. D. F. Bruselloz tanısında sorunlar. Klimik Dergisi 2005:102-5.
65. Yaylı G. Brusellozun Laboratuvar Tanısında Sorunlar. XII Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, İstanbul. 2003:211-3.54.
66. Arda M, Minbay A A. Özel Mikrobiyoloji Bakteriyel Hastalıkları. AÜ. Vet. Fak. Yay., AÜ. Basımevi,. 1984:284-7.

67. Hinsdill RD, Berman DT. Antigens of Brucella abortus I. Chemical and Immunoelectrophoretic Characterization. Journal of bacteriology. 1967;93(2):544-9.
68. Verstreate D, Creasy M, Caveney N, Baldwin C, Blab M, Winter A. Outer membrane proteins of Brucella abortus: isolation and characterization. Infection and immunity. 1982;35(3):979-89.
69 Navarro E, Escribano J, Fernandez J, Solera J. Comparison of three different PCR methods for detection of Brucella spp. in human blood samples. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2002;34(2):147-51.
70. Morata P, Queipo-Ortuno M, Reguera J, Miralles F, Lopez-Gonzalez J, Colmenero J. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. Journal of clinical microbiology. 2001;39(10):3743-6.
71. M. B. Brusellozun Laboratuar Tanısı. IX Türk Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı. 1999:28-9.
72. Hendrix R, Fisher M. Imaging of septic arthritis. Clinics in rheumatic diseases. 1986;12(2):459-87.
73. Franco MP, Mulder M, Smits HL. Persistence and relapse in brucellosis and need for improved treatment. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2007;101(9):854-5.
74. Bayindir Y, Sonmez E, Aladag A, Buyukberber N. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study. Journal of chemotherapy. 2003;15(5):466-71.
75. Ranjbar M, Keramat F, Mamani M, Kia AR, Hashemi SH, Nojomi M. Comparison between doxycycline–rifampin–amikacin and doxycycline–rifampin regimens in the treatment of brucellosis. International journal of infectious diseases. 2007;11(2):152-6.
76. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. Journal of Infection. 2000;40(1):59-63.
77. Ganado W, Bannister W. Bacteraemia in human brucellosis. British medical journal. 1960;1(5173):601.

78. TH. S, AW T, G S. Bruselloz. In: M D, editor. İnfeksiyonHastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 670-78
79. B. S, AW T, G S. Brucella Türleri. In: M D, editor. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1657-63
80. Queipo-Ortuño MI, Morata P, Ocón P, Manchado P, Colmenero JdD. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. Journal of clinical microbiology. 1997;35(11):2927-30.
81. MF: G. Brusellozun Kilinik Formları. Klimik Dergisi. 2003;3:209-10.
82. Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella. Infectious diseases. 1998;2:1837-45.
83. Baron EJ, LR P, SM F. Genus Brucella, In Diagnostic Microbiyology. Diagnostic Microbiyology. 1994:408-10.
84. Martin WJ, Nichols DR, Beahrs OH. Chronic localized brucellosis: with recurrent constitutional manifestations. Archives of internal medicine. 1961;107(1):75-80.
85. Colmenero J, Reguera J, Martos F, Sanchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine. 1996;75(4):195-211.
86. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla J, Rufi G, Viladrich P, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. Clinical infectious diseases. 1993;16(6):761-5.
87. İlerlemeler O, Kongo K, Ateşi K, Hacmi OT. Tipdergisi.
88. B. B. Brusella. In: Ş. U, editor. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. p. 571- 7.
89. Winn WC. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology: Lippincott williams & wilkins; 2006.
90. EJ: Y, (Eds.Mandell GL, Bennett JE, R) D. Brucella Species, in Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed Chuchill-Livingstone, Philadelphia. 2005:2669-74.
91. S: K. Brusellozis. In: Elçin G, Biberoğlu K, G S, editors. Brusellozis, İç Hastalıkları Günes Kitabevi; 2005. p. 3202-6.
92. K K. Brusellozisin kliniği Brusellozisin kliniği 24 Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kayseri: 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi; 1990. p. 26-8.

93. Cervantes F, Carbonell J, Bruguera M, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. Postgraduate medical journal. 1982;58(680):346-50.
94. TH: S, (Ed. Topçu AW, Söyletir G, M). D. Bruselloz, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Nobel Tıp Kitapevleri, Istanbul. 2002:646-48.
95. TH. S. Bruselloz. In: Willke Topçu A, Söyletir G, M D, editors. İnfeksiyonHastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 676-82.
96. Eduardo G, C. C. Brucella. In: Gorbach SL, Barlett JG, NR B, editors. Infectious Diseases. Philedelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1848-55.
97. Demirdal T, Demirtürk N, Demirbaş M. Brusella Orşiti: Ayni Aileden İki Olgu Sunumu. Ankem Derg. 2004;18(2):117-9.
99. Fenkci V, Cevrioglu S, Yilmazer M. Ovarian abscess due to Brucella melitensis. Scandinavian journal of infectious diseases. 2003;35(10):762-3.
100. MM. M. Bruselloz. In: Ö. A, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
101. Eduardo G, C. C. Brucella. In: Gorbach SL, Barlett JG, NR B, editors. Infectious Diseases. Philedelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1857-66.
102. Edward J. Brucella species (Bruselloz). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseaes 3rd Ed, Philedelphia: Churchill Livingstone. 2009:855-8.
103. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, 1. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:2251-5.
104. Hasibi M, Jafari S, Mortazavi H, Asadollahi M, Djavid GE. Determination of the accuracy and optimal cut-off point for ELISA test in diagnosis of human brucellosis in Iran. Acta Medica Iranica. 2013;51(10):687.
105. MM. M, ed. AÖ. Bruselloz. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008.
106. Eduwardo, G., CARLOS, C. Brucella. In: Sherwood, L., Gorbach, MD., John, G., et al., editors. İnfectious Diseases Philadelphia: Wb Saunders Company; 1998. p. 1877-85.
107. B S, AW T, G S, M D. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002:1667-72.

108. Güray Y, Öztürk S, Boyacı A. Brusella infeksiyonunun nadir bir komplikasyonu: Mitral kapak endokarditi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2008;36(5):329-31.
109. B. B. Brucella. In: Ş. U, editor. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. p. 571- 7.
110. Metin A, Akdeniz H, Buzgan T, Delice I. Cutaneous findings encountered in brucellosis and review of the literature. International journal of dermatology. 2001;40(7):434-8.
111. Ariza J, Servitje O, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Peyri J, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. Archives of dermatology. 1989;125(3):380-3.
112. Tabak ÖF, Dumankar A, Aşlamacı M, Mert A, Aktuğlu Y, O. D. Bruselloz. Cerrahpaşa Tıp Fak Der. 1993:281-6.
113. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. İnfeks Derg. 2001;15(4):433-7.
114. Palanduz A, Palanduz S, Guler K, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. International journal of infectious diseases. 2000;4(1):55.
115. Doğanay M. Meşe Alp E. Infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi 3rd ed, Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:897-909.
116. Madkour, MM. Bruselloz. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008(20):205-11.
117. Eduwardo G, Carlos C, Sherwood L, Gorbach M, John G, Barlett, MD., , Neil R, Blackow, MD. (Eds). Brucella. İnfectious Diseases 2nd Ed Philadelphia: Wb Saunders Company. 1998:1887-94.
118. Akdemir Z, Karaman E, Akdeniz H, Alptekin C, Arslan H. Giant thyroid abscess related to postpartum Brucella infection. Case reports in infectious diseases. 2015;2015.
119. Özden S, Yildirim C, Çetin ÇB. Üveit ve Bruselloz Birlikteliği: Olgu Sunumu. Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology. 1999;8(3):205-7.
120. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Propcop G, Woods G. Gram-positive cocci: Part I: Staphylococci and related gram-positive cocci. Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 623-71.

121. Kim EJ, Lee SJ, Ahn EY, Ryu DG, Choi YH, Kim TH. Relapsed Brucellosis Presenting as Neurobrucellosis with Cerebral Vasculitis in a Patient Previously Diagnosed with Brucellar Spondylitis: A Case Report. Infection & chemotherapy. 2015;47(4):268-71.
122. Madkour, MM. Bruselloz. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008. p. 222-31.
123. Sümer Ş, Ural G, Aktuğ Demir N, Ural O. Akut brusellozlu dokuz olguda pansitopeni. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 2009;23(1):1-4.
124. Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years experience of an anatolian center. Journal of pediatric hematology/oncology. 2010;32(2):137-40.
125. Brucellosis Pinco. Akut brusellozlu dokuz olguda pansitopeni. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 2009;23(1):1-4.
126. Kaya Z. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. Dicle Tıp Dergisi. 2013;40(3).
127. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 6th edn Saunders, Elsevier, New York. 2009:456-63.
128. Proytcheva MA. Issues in neonatal cellular analysis. American journal of clinical pathology. 2009;131(4):560-73.
129. Rice L, Alfrey C. The negative regulation of red cell mass by neocytolysis: physiologic and pathophysiologic manifestations. Cellular Physiology and Biochemistry. 2005;15(6):245-50.
130. Baird K, Wayne AS. Childhood Hematologic Diseases. Bethesda Handbook of Clinical Hematology. 2010:116.
131. Ishii E, Masuyama T, Yamaguchi H, Saito S, Irie K, Nomiyama M, et al. Production and expression of granulocyte-and macrophage-colony-stimulating factors in newborns: their roles in leukocytosis at birth. Acta haematologica. 1995;94(1):23-31.
132. Shende A. Disorders of the white blood cells. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th ed California: Elsevier. 2005:209-49.
133. Martino DJ, Tulic MK, Gordon L, Hodder M, Richman TR, Metcalfe J, et al. Evidence for age-related and individual-specific changes in DNA methylation

profile of mononuclear cells during early immune development in humans. Epigenetics. 2011;6(9):1085-94.

134. von dem Borne AEK, Folman C, Linthorst GE, Porcelijn L, van den Oudenrijn S, van der Schoot E, et al. 10 Thrombopoietin and its receptor: structure, function and role in the regulation of platelet production. Baillière's clinical haematology. 1998;11(2):409-26.
135. Jackson S, Carter J. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. Blood reviews. 1993;7(2):104-13.
136. David Bessman J, Williams LJ, Ridgway Gilmer Jr P. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. American Journal of Clinical Pathology. 1981;76(3):289-93.
137. Michalak E, Walkowiak B, Paradowski M, Cierniewski C. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. Thrombosis and haemostasis. 1991;65(1):11-4.
138. Baskın E. Nefrotik sendromlu çocuklarda ortalama trombosit hacminin klinik önemi. 2008.
139. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. Aust J Med Sci. 1994;15:12-5.
140. Kim K-Y, Kim K-E, Kim K-H. Mean platelet volume in the normal state and in various clinical disorders. Yonsei Med J. 1986;27(3):219-26.
141. J. Bancroft EA, M. McLaren, JJF Belch, A. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. Platelets. 2000;11(7):379-87.
142. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. Blood. 1988;72(1):1-8.
143. Şenaran H, Ileri M, AltinbaŞ A, KoŞar A, Yetkin E, Öztürk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. Clinical cardiology. 2001;24(5):405-8.
144. Graham SS, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. American journal of clinical pathology. 1987;87(3):365-9.
145. Paulus J-M. Platelet size in man. Blood. 1975;46(3):321-36.

146. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer Jr PR. Platelet size in health and hematologic disease. American journal of clinical pathology. 1982;78(2):150-3.
147. TH. S, Topçu AW, Söyletir G, (editors). DM. Bruselloz İnfeksiyonHastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002(1):687-94.
148. H. I. Brusellozun Kontrolü Amacıyla Sağlık Bakanlığınca YapılanÇalışmalar.54-8.
149. Daglioglu E, Okay O, Dalgic A, Ergungor F, Bayazit N, Hatipoglu H. Lumbar epidural abscess caused by brucella species: report of two cases. Neurocirugia. 2009;20(2):159-62.
150. JY. E, Mandell GL, Douglas RG, Eds. BJ. Brucella species In Principles and Practice of Infectious Diseases. ChurchillLivingstone. 2010:2961-5.
151. Bruselloz UO. Özel Vakalarda Tedavi Sorunları. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 16-20 Kasım 2005 Kongre kitabı. 2005:106-8.
152. Şahin Ö, Ergin H, Küçüktaşçı K, Öztekin Ö, Özdemir ÖM, Akbulut M. Prematüre bir bebekte konjenital brusellozis. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2015;58(3).
153. Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun serolojik tanısında yeni bir yöntem: İmmuncapture aglutinasyon testi. Genel Tıp Derg. 2007;17(1):9-13.
154. Alkan B. Çalap B. Brusellada kas iskelet sistemi bulguları Fiziksel Tıp. 2004;7:99-104.
155. Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. The American journal of tropical medicine and hygiene. 1999;61(3):425-7.
156. Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Reviews of infectious diseases. 1990;12(6):1060-99.
157. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. Klimik Dergisi. 1990;3:26-9.
158. Pechère J-C. Quinolones in intracellular infections. Drugs. 1993;45(3):29-36.

159. Ariza J, Gudiol F, Valverde J, Pallares R, Fernandez-Viladrich P, Rufi G, et al. Brucellar spondylitis: a detailed analysis based on current findings. Reviews of infectious diseases. 1985;7(5):656-64.
160. Chan R, Hardiman R. Endocarditis caused by Brucella melitensis. The Medical journal of Australia. 1993;158(9):631-2.
161. İnce D, M. D. Bruselloz Tedavisi; Ülkemizde hangi kombinasyonu tercihetmeliyiz. Bruselloz Tedavisi. 1997:12-5.
162. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk çağında bruselloz. J pediatr Inf. 2011;5:59-62.
163. El-Koumi MA, Afify M, Al-Zahrani SH. A prospective study of brucellosis in children: relative frequency of pancytopenia. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2013;5(1).
164. Ulug M, Yaman Y, Yapici F, Can-Ulug N. Clinical and laboratory features, complications and treatment outcome of brucellosis in childhood and review of the literature. The Turkish journal of pediatrics. 2011;53(4):413.
165. Dilek I, Durmuş A, Karahocagil MK, Akdeniz H, Karsen H, Baran Aİ, et al. Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. Turkish Journal of Medical Sciences. 2008;38(5):421-4.
166. Baysal B. Brucella. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1999;1:571-7.
167. Küçükbayrak A, Taş T, Tosun M, Aktaş G, Alçelik A, Necati Hakyemez I, et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis. Medicinski Glasnik. 2013;10(1).
168. Almiş H, C. Y. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ile karışan bir bruselloz olgusu. 2012:475-9.
169. Kara SS, Aslan MH, Volkan B, Özel M, Fettah A. Bruselloz Tanılı 94 Çocuk Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2016;17(2).
170. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. Nature Reviews Microbiology. 2006;4(6):445-57.
171. Yeaman M, Bayer A. Antimicrobial peptides versus invasive infections. Antimicrobial Peptides and Human Disease: Springer; 2006. p. 111-52.

172. Elzey BD, Sprague DL, Ratliff TL. The emerging role of platelets in adaptive immunity. Cellular immunology. 2005;238(1):1-9.
173. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets. 2002;13(5-6):301-6.
174. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. Clinical and applied thrombosis/hemostasis. 2004;10(2):175-8.
175. Çetinkaya F, Naçar M, Aydın T, Koç N, Gökahmetoğlu S. Prevalence of brucellosis in the rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. International Journal of Infectious Diseases. 2006;10(2):179-81.
176. Al-Sekait MA. Seroepidemiology survey of brucellosis antibodies in Saudi Arabia. Annals of Saudi medicine. 1999;19(3):219-22.
177. Sümer H, Sümer Z, Alim A, Nur N, Özdemir L. Seroprevalence of Brucella in an elderly population in mid-Anatolia, Turkey. Journal of Health, Population and Nutrition. 2003:158-61.
178. Çataklı T, Kılıç N, Dallar Y. Bruselloz tanılı 33 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi. 2011;50(1).
179. Sözen FT, bahçeciler NN, karaoğlu E, günsel Sİ, kuzey GM, şafak MA, et al. Near east medical journal-yakin doğu tip dergisi.
180. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg. 2003;17(1):1-4.
181. Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei medical journal. 2003;44(1):33-44.
182. Sümer Z, Sümer H, Poyraz Ö. Eğerci beldesi erişkin nüfusunda bruselloz seropozitifliği. İnfeks Derg. 2000;14(1):65-7.
183. Benjamin B, Annobil S. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5-year experience. Journal of tropical pediatrics. 1992;38(4):167-72.
184. Fanni F, Shahbaznejad L, Pourakbari B, Mahmoudi S, Mamishi S. Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized

children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre. Journal of health, population, and nutrition. 2013;31(2):218.

185. Gürbilek SE, Baklan EA, Aksoy HY. Türkiye'de 2007 ve 2008 Yılları Arasında İzole Edilen Brusella Suşlarının İdentifikasyonu ve Faj Duyarlılıklarının Saptanması. Harran Üniv Vet Fak Derg. 2014;3(2):67-72.
186. Çiftçi C, Öztürk F, Öztekin A, Karaoğlan H, Saba R, Gültekin M, et al. Brusellozisin Laboratuvar Tanisinda Kullanilan Serolojik Testlerin Karşilaştirilmasi.
187. Yılmaz K, Bayraktaroğlu Z, Sivaslı E, Güler E, Bolat A, Kılınç M. Bruselloz tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi. 2004;4(2):102-6.
188. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yildiz O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Medecine et maladies infectieuses. 2002;32(9):485-93.
189. Gonen I, Sozen H, Kaya O, Unal O, Guloglu G, Akcam FZ. Brusellosis: Evaluation of 201 cases in an endemic area of mediterranean Basin. Acta Medica Mediterranean. 2014;30:121.
190. Ardic N. Comparison of Coombs' and immunocapture-agglutination tests in the diagnosis of brucellosis. Chin Med J(Engl). 2005;118:252-4.
191. Parviz A, Azam R. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a retrospective evaluation of 175 children. Journal of Comprehensive Pediatrics. 2007;2007(2):31-6.
192. Parlak M, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Çıkman A, Aypak C, Kılıç S, et al. Identification and determination of antibiotic susceptibilities of Brucella strains isolated from patients in van, Turkey by conventional and molecular methods. International journal of medical sciences. 2013;10(10):1406.
193. Demir T, B. O. Kırşehir Bölgesinde Bruselloz Seroprevalansı ve Tanıda Serolojik ve Biyokimyasal Testlerin Yeri. Selçuk Tıp Dergisi. 2012:173-7.
194. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, Keşli R, Terzi Y, Baysal B. Brusellozis'in Tanısında Brucellacapt'in Diğer Serolojik Testler İle Karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg. 2009;25(3):125-31.

195. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. International journal of infectious diseases. 2010;14(6):e469-e78.
196. Roushan MRH, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. The Pediatric infectious disease journal. 2006;25(6):544-5.
197. Abuhandan M, Güzel B, Çakmak A, Çiçek A. Çocuklarda bruselloz: 82 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. J Pediatr Inf. 2012;6:74-8.