

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ELAZIĞ BÖLGESİNDE RİSKLİ MESLEK GRUPLARINDA
BRUSELLOZ SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülsüm BİTEN GÜVEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Adnan SEYREK**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN _____

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. _____

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Danışman

Prof. Dr. Adnan SEYREK

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Hayatımın her döneminde sevgileri, güvenleri ve destekleriyle yanımda olan, uzmanlık eğitimi için beni yüreklendiren ve bu yolda fedakarlıklarını esirgemeyen sevgili annem ve babama,

Bu zorlu süreçte en önemli enerji ve moral desteğimi sevgisinden aldığım ve beraber geçirdiğimiz güzel zamanlardan anlayış ve sabırla ödün veren minik meleğim, kızım Defne'ye,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca beni motive eden ve her aşamasında sevgi ve desteği ile yanımda olan sevgili eşim Dr. Tümer GÜVEN'e,

Tez çalışmam boyunca bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Adnan SEYREK'e,

Uzmanlık eğitimime katkıları olan, bilgi ve tecrübe kazanmama olanak sağlayan hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN'a, Sayın Doç. Dr. Ahmet KİZİRGİL'e, Sayın Doç. Dr. Yasemin BULUT'a,

Zamanını ayırarak değerli paylaşımlarda bulunan İmmünoloji Bilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Handan AKBULUT'a,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Gül Ruhsar YILMAZ'a ve Sayın Dr. Başak ÇELTİKÇİ'ye,

Uzmanlık eğitimim ve çalışmalarım sırasında her zaman sevgisini, emeğini ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Mürüvvet DOĞUKAN'ın şahsında, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi ve uzman arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında sağladıkları saha ve laboratuvar yardımları ve yakın ilgilerinden dolayı, başta Seroloji Laboratuvarı çalışanlarından Sayın Tahir BEYCUR ve Sayın Süleyman AKPINAR olmak üzere, tüm Mikrobiyoloji ve Biyokimya Laboratuvarı personeline ve laboratuvar bölümü öğrencilerine,

Katkılarından dolayı Elazığ'daki tüm sağlık kurumlarının Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına, Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü, Tarım İl Müdürlüğü, Veterinerlik Fakültesi çalışanlarına, ELET ve ELKAS yönetici ve çalışanlarına,

Emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bruselloz tüm dünyada görülen en önemli zoonotik hastalıklardan birisi olup, günümüzde birçok ülkede halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Türkiye gibi endemik bölgelerde brusellozun majör bulaş yolu pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleridir. Hastalığın hayvanlardan insanlara direkt veya dolaylı temasla geçişinden dolayı ayrıca bu temasla ilgili bireyler için mesleki bir risktir.

Bu çalışma Elazığ Bölgesinde riskli meslek gruplarında bruselloz seroprevalansını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Brucella enfeksiyonu açısından risk taşıyan 370 bireyden ve kontrol grubu olarak risk altında olmayan 50 bireyden kan örnekleri alındı. Tüm serumlar hem Rose-Bengal (RB) testi ve hem de standart tüp aglütinasyon (STA) testleri ile incelendi.

Seropozitiflik tüm risk gruplarının toplamında %14.6 (54/370), kontrol grubunda ise %6 (3/50) olarak belirlendi. Tüm risk grupları toplamı ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Bruselloz seropozitifliği hayvancılıkla uğraşanlarda %32 (23/72), süt ve süt ürünleriyle uğraşanlarda %15.1 (8/53), kasaplarda %5 (2/40), mezbaha çalışanlarında %6.1 (3/49), veterinerlerde %15.4 (12/78) ve laboratuvar çalışanlarında %7.7 (6/78) oranında saptandı. Risk grupları içinde hayvancılıkla uğraşanlardan elde edilen seropozitiflik oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.001$).

Sonuç olarak; riskli meslek gruplarında bruselloz seroprevalansının yüksek bulunması, halihazırda bu hastalığın bulaşma şekilleri ile ilgili olarak toplumun eğitime ve mesleki önlemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, mesleki risk, seroprevalans

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SEROPREVALANCE OF BRUCELLOSIS AMONG HIGH RISK GROUPS IN ELAZIĞ REGION

Brucellosis is one of the most important zoonotic diseases worldwide and continues to be a public health problem in many countries. The major transmission route of infection in endemic areas, including Turkey, is consumption of unpasteurized milk or dairy products and due to the transmission of disease from animals to humans by direct/indirect contact, it is also an occupational risk for related individuals.

This study was conducted to investigate the seroprevalence of brucellosis among risk occupation groups in Elazığ Region.

Blood samples obtained from a total of 370 individuals, who are particularly at risk of *Brucella* infection and 50 individuals as control, who are not. All sera were evaluated both by the Rose-Bengal Plate Test and Standard Tube Agglutination Test.

Seropositivity of brucellosis in the risk groups was 14.6% (54/370) and 6% (3/50) in control group and the difference between risk and control groups was not found to be statistically significant ($p > 0.05$).

Seropositivity of brucellosis was as follows: 32% in animal husbandry workers (23/72), 15.1% in dairy farmers (8/53), 5% in butchers (2/40), 6.1% in abattoir workers (3/49), 15.4% in veterinarians (12/78) and 7.7% in laboratory personnel (6/78). The seropositivity obtained from animal husbandry workers was found to be statistically significant compared to the control group ($p = 0.001$).

Consequently, high rate of brucellosis seropositivity in risk groups indicates the need for education and occupational preventions.

Key words: Brucellosis, occupational risk, seroprevalence

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Brucella	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Sınıflandırma	2
1.1.3. Morfoloji	3
1.1.4. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri	3
1.1.4.1. İdentifikasyon	5
1.1.5. Antijenik Yapı	6
1.1.6. Patogenezi	7
1.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular	10
1.1.8. Komplikasyonlar	12
1.1.8.1. Osteoartiküler Sistem	13
1.1.8.2. Gastrointestinal Sistem	14
1.1.8.3. Hepatobilier Sistem	14
1.1.8.4. Santral Sinir Sistemi	14
1.1.8.5. Kardiyovasküler Sistem	15
1.1.8.6. Solunum Sistemi	15
1.1.8.7. Genitoüriner Sistem	15
1.1.8.8. Hematolojik Sistem	16
1.1.8.9. Kutanöz Komplikasyonlar	16
1.1.8.10. Oküler Komplikasyonlar	16

1.1.9. Tanı	17
1.1.9.1. Direkt Tanı Yöntemleri	17
1.1.9.1.1. Mikroskopik İnceleme	17
1.1.9.1.2. Kültür	17
1.1.9.1.3. Moleküler Yöntemler	20
1.1.9.2. İndirekt Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler)	21
1.1.9.2.1. Tüp Aglütinasyon Testleri	22
1.1.9.2.2. Hızlı Aglütinasyon Testleri	24
1.1.9.2.3. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	24
1.1.9.2.4. İmmunocapture Aglütinasyon Testi (Brucellacapt Testi)	25
1.1.9.2.5. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)	25
1.1.9.2.6. Radioimmunoassay (RIA)	26
1.1.9.2.7. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFA)	26
1.1.9.2.8. <i>Brucella</i> Dipstick Testi	26
1.1.9.2.9. Floresan Polarizasyon Deneyi (FPD)	26
1.1.9.2.10. Deri Testleri	26
1.1.9.3. Bruselloz Tanısında Diğer Testler	27
1.1.10. Tedavi	27
1.1.11. Epidemiyoloji	29
1.1.12. Korunma ve Kontrol	34
2.GEREÇ VE YÖNTEM	36
2.1. Gereç	36
2.1.1. Antijenler	36
2.1.2. Kontrol Serumları	36
2.1.3. Diğer Gereçler	36
2.2. Yöntem	37
2.2.1. Rose-Bengal Lam Aglütinasyon Testi	38
2.2.2. Standart Tüp Aglütinasyon Testi	38
2.2.3. İstatistiksel Analiz	39
3. BULGULAR	40
5. KAYNAKLAR	58
6. EKLER	73

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu	73
EK-2: Epidemiyolojik Form	76
7. ÖZGEÇMİŞ	78

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>Brucella</i> infeksiyonu sırasında immün cevap	21
Tablo 2. Çalışmaya alınan bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımı	40
Tablo 3. Çalışmaya alınan tüm grupların RB ve STA testi sonuçları	41
Tablo 4. Riskli meslek gruplarının kontrol grubu ile seropozitiflik açısından karşılaştırılması	42
Tablo 5. Riskli gruplarda RB testi ve STA testi sonuçlarının karşılaştırılması	42
Tablo 6. Seropozitif olguların yaş dağılımları	43
Tablo 7. Riskli gruplarda cinsiyete göre seropozitiflik oranları	44
Tablo 8. Riskli gruplarda ailesinde bruselloz öyküsü olanlarda seropozitiflik oranları	44
Tablo 9. Riskli gruplarda taze peynir tüketimi olanlarda seropozitiflik oranları	45
Tablo 10. Riskli gruplarda köy bağlantısı olanlarda seropozitiflik oranları	45
Tablo 11. Semptomlara göre seropozitiflik oranları	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada insan brusellozu insidansı	30
Şekil 2. Türkiye’de bruselloz vakalarının yıllara göre dağılımı	30
Şekil 3. Türkiye’de bruselloz vakalarının bölgelere ve yıllara göre dağılımı	31
Şekil 4. Ülkemizde 2009 yılında bildirilen bruselloz vakalarının illere göre dağılımı	31

KISALTMALAR LİSTESİ

B	: <i>Brucella</i>
BK	: Berkeley
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CELISA	: Competitive Enzyme Immunoassay
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Fi	: Firenze
FPD	: Floresan Polarizasyon Deneyi
IFA	: İndirekt Floresan Antikor Testi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
Iz	: Izatnagar
KFT	: Kompleman Fiksasyon Testi
LPS	: Lipopolisakkarit
ME	: Merkaptoetanol
Nramp1	: Natural resistance-associated macrophage protein 1
OMP	: Outer Membrane Protein
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
R	: Rough
RB	: Rose-Bengal
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
RIA	: Radioimmunoassay
RSHM	: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi

RTD	: Rutin Test Dilüsyonu
S	: Smooth
SF	: Serum Fizyolojik
S-LPS	: Smooth- type Lipopolisakkarit
STA	: Standart Tüp Aglütinasyon
Tb	: Tbilisi
TMP/SXT	: Trimetoprim-Sulfametoksazol
TNF	: Tümör Nekroz faktör
Wb	: Weybridge

1. GİRİŞ

1.1. *Brucella*

Brucella cinsi bakterilerle oluşan bruselloz; dünyanın her bölgesinde görülebilen ve ülkemizde endemik olarak seyreden zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. Tarih boyunca hastalığı tanımlamak için; ondülan ateş, Bang's hastalığı, Gibraltar ateşi, Akdeniz ateşi ve Malta ateşi gibi isimler kullanılmıştır (1-3).

Bruselloz, koyun, keçi, sığır, manda, domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrar, vücut sıvıları, infekte hayvanın gebelik materyali, infekte süt ile hazırlanan süt ürünleri aracılığı ile insanlara bulaşabilen bir meslek hastalığı olup, özellikle büyük baş hayvanlarda yavru atımına, süt ve et verim kaybına sebep olan bir zoonozdur (3, 4).

Dünyanın birçok bölgesinde görülmesine rağmen, bruselloz, etkin halk sağlığı ve hayvan sağlığı programlarının yürütülemediği ülkelerde daha yaygındır (5).

Ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunu olan bruselloz, tüm dünyada hayvan endüstrisini ilgilendiren ve büyük ekonomik önemi olan bir zoonoz olarak kabul edilir (2, 6).

1.1.1. Tarihçe

Hastalık ilk olarak Hippocrates tarafından "humma" olarak tanımlanmıştır (4). Marston, 1861 yılında brusellozu diğer klinik ateşlerden ayırarak ilk olgu bildirimini yapmıştır (5).

Hastalık etkeni 1887'de ilk kez David Bruce tarafından "Malta humması" nedeniyle ölen İngiliz askerlerinin dalak pulpalarından izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. Tür ismini ilk defa Malta adasında görülmesinden dolayı, Romen dilinde Malta anlamına gelen 'melita' kelimesinden almıştır (2-5, 7, 8).

Almroth E.Wright, 1897'de brusellozun tanısında kullanılan serum aglütinasyon testini geliştirmiştir (9).

Zammit, 1905'de Malta'da bruselloz rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş ve o dönemde askeri personelin pastörize edilmemiş keçi sütünü tüketmesi engellenerek hastalık insidansında dramatik azalma sağlanmıştır. Veteriner hekim

olan Bang 1895'te sığırlardan *Brucella abortus* (*B. abortus*)'u, 1914'te Traum domuzlardan *B. suis*'i izole etmiştir. 1920 yılında David Bruce onuruna bu genusa “*Brucella*” adı verilmiştir (3-5).

Brucella ovis 1953'te koyunlardan, *B. neotomae* 1957'de çöl farelerinden, *B. canis* 1966'da köpeklerden, *B. rangiferi* ren geyiklerinden izole edilmiştir. 1994 tarihinde deniz memelilerinde *B. maris* gösterilmiştir (2-5, 10, 11). Son yıllarda deniz memelilerinde iki yeni tür olarak *B. pinnipediae* ve *B. cetaceae*'nin bulunduğu ileri sürülmüştür (2, 5, 12, 13).

Ülkemizde ilk defa 1915 yılında Dr. Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın, Kuleli Hastanesi'nde yatan bir askerde *B. melitensis*'in etken olduğu bruselloz olgusunu bildirmişlerdir. Zühtü Berke 1931'de sığırlardan, 1944'te ise Köylüoğlu ve Aktan koyunlardan *Brucella* cinsi bakterileri izole etmişlerdir. Golem 1943 yılında Türkiye'de insan ve hayvan brusellozunda etkenin varlığını serolojik olarak ortaya koymuştur (14). İnsanlarda *B. canis*'in neden olduğu infeksiyon ise ülkemizde ilk kez 1984 yılında Diker ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (6).

Hastalık ayrıca, klinik seyirdeki tipik ateş trasesine göre “dalgalı humma (undulent fever-ondülan ateş)”, *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle “koyun hastalığı”, hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de halk arasında “mal hastalığı” gibi isimler de alır (4).

1.1.2. Sınıflandırma

Brucella suşları, 1957 yılında ‘*Brucellaceae*’ ailesi içinde sınıflandırılmışlardır. 1974 ve 1984 yıllarında *Bordotella* gibi sınıfı belli olmayanlar arasında yer almış, daha sonra yapılan DNA-RNA hibridizasyon ve 16S rRNA sekanslama çalışmaları, bakterinin filogenetik olarak *Agrobacterium*, *Rhodobacter*, *Rhizobium*, *Bartonella* ve daha çok tropikal bitkilerin serbest yaşayan kemoototrofik patojenleri olan *Ochrobactrum* ve *Phyllobacterium* türleri ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. *Brucella* bakterilerinin en yakın ilişkili olduğu tür *Ochrobactrum antropi* hibridizasyon grup 2'dir. *Brucella* türleri günümüzde *Brucellaceae* ailesinin *Proteobacteria* sınıfının α_2 alt grubunda sınıflandırılmaktadır (2, 15).

Yapılan genetik çalışmalar *Brucella* cinsine özel bazı özellikleri de açığa çıkarmıştır. Diğer bakterilerden farklı olarak, *Brucella* türlerinin 2.1 ve 1.1 baz çifti

iki adet sirküler kromozomları vardır. *B. abortus* biyovar 3 ise istisna olarak tek kromozomludur. Her kromozom organizmanın replikasyon ve yaşamı için gerekli fonksiyonları kodlar. Plazmidler, transformasyon ve konjugasyon *Brucella* türlerinde tanımlanmamıştır (2).

Brucella cinsinde, konak tercihleri, kültür, metabolik ve antijenik özelliklerine göre, klasik olarak bilinen 6 tür vardır:

- *Brucella melitensis* (3 biyovar) esas olarak koyun ve keçilerde, bazen sığır ve develerde,

- *Brucella abortus* (7 biyovar) esas olarak sığırlarda, bazen koyun, keçi, at, bizon, bufalo ve develerde,

- *Brucella suis* (5 biyovar) domuzlarda,

- *Brucella canis* (tek biyovar) köpeklerde,

- *Brucella ovis* (tek biyovar) koçlarda,

- *Brucella neotomae* (tek biyovar) ratlarda infeksiyonlara yol açmaktadırlar (2, 5).

Bu 6 türe, son yıllarda deniz memelilerinde izole edilen *B. pinnipediae* ve *B. cetaceae* türleri de eklenmiştir ancak henüz sınıflandırmada yer almamışlardır (12, 13, 16).

Brucella melitensis, *B. abortus*, *B. suis* ve *B. canis* insan için patojen olan türlerdir (2).

1.1.3. Morfoloji

Brucella bakterileri, küçük (0.5-0.7µm eninde, 0.6-1.5µm boyunda), hareketsiz, sporsuz, Gram negatif kokobasillerdir. Genellikle tek veya çift, veya kısa zincirler şeklinde görülürler. Sıvı besiyerinden hazırlanan preparatlarda 4-6'lı zincirler şeklinde bulunur. İn vivo ortamda bakteri hücrenin içinde sıkıca kümelenmiş durumda yaşar. "Smooth" (S) tipi kolonilerde ve mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül gösterilebilir. Tekrarlayan pasajlarda ve "Rough" (R) tipi kolonilerde bu kapsüller kaybolur (1, 3, 5, 17, 18).

1.1.4. Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

Brucella türleri hücre içi yerleşen patojenlerdir. Organizmadan yeni ayrıldıklarında besiyerlerinde yavaş ürerler. Genel kullanım besiyerlerinde üremede

güçlük gösterirler. Özellikle ilk izolasyonda kompleks besiyerlerinin kullanılması gerekir. Et özeti, triptoz gibi peptonlu, serum, gliserin, glikoz ve tuz içeren besiyerlerinde iyi ürerler. Bazı türler için tiamin, niasin, nikotinik asit, vitaminler ve biotin gerekebilir (3, 17).

Zorunlu aerop olup respiratuvar tipte metabolizmaları vardır. Bazı kökenler (*B. abortus* ile *B. suis*'in birçok biyovarı) üreyebilmek için özellikle primer izolasyonlarında CO₂'e gereksinim duyarlar. Birkaç pasaj sonrası CO₂'siz normal aerobik şartlarda üreyebilirler (1, 5, 17).

Jelozdaki kolonileri küçük, yuvarlak, kabarık, saydam, şebnem tanesine benzeyen, kaygan, S şeklindedir. *B. melitensis* ve *B. abortus*'un bazı suşları zamanla esmer-kahverengi bir renk alırlar. S koloni yapan türlerde R koloni yapan varyantlar olabildiği gibi, *B. canis* ve *B. ovis* sadece R koloni yaparlar. *Brucella* kolonileri hemolizsiz ve pigmentsizdir. Optimal üreme ısısı 37°C olmakla birlikte, 10-40°C'de de üreyebilirler. Optimal pH: 6.7-7.4'tür (1, 3, 17).

Brucella cinsindeki bakteriler katalaz ve oksidaz pozitifler. Karbonhidratlardan asit ya da gaz yapmazlar; ancak glikozu az miktarda kullanırlar. İndol oluşturmazlar. Sitrat tek karbon kaynağı değildir. Nitratları nitritlere indirgerler ve sütte hafif alkali reaksiyon yaparlar. Metil kırmızısı testi ve asetil metil karbinol (Voges Praskauer testi) negatiftir (1-3, 17, 18).

R koloniler akriflavin solüsyonu ile hemen aglütine oldukları halde, S koloniler homojen bir süspansiyon gösterirler (19).

Brucella bakterileri 60°C'de ısıtılmakla 10 dakikada, %1 fenol eriyiğinde ise 15 dakikada ölürlür. Fenollerden başka, formaldehit, hipoklorür, iodoformlar gibi dezenfektanlara karşı da duyarlıdırlar. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. *Brucella* suşları kuruluğa oldukça dirençlidir. Hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, infekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içerende ise 1 ay yaşayabilir. Biyolojik materyellerde özellikle düşük ısıda çok uzun süre canlı kalabilmektedir. Pastörizasyon işlemi ile ölürlür (3, 4, 18). Asitli ortamda yaşayamadığı için propionik asit ve laktik asit fermentasyonu sonucu oluşan ekşimiş süt ve yoğurtta çabuk harap olur (20, 21).

Brucella bakterisi; streptomisin, tetrasiklin, rifampisin, III. Kuşak sefalosporinler ve trimetoprim/sulfametoksazole (TMP/SXT) duyarlı, penisilinlere dirençlidir. L-alanin, asparagin, glutamik asit, arginin, sitrulin, lizin, ornitin gibi amino asitlere; arabinoz, galaktoz, riboz, ksiloz, glukoz, eritritol gibi karbonhidratlara etkileri *Brucella* cinsi bakterilerde farklılık gösterir (4).

1.1.4.1. İdentifikasyon

Brucella bakterilerinin tür ve biyovar tayininde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği standart konvansiyonel identifikasyon metodları; üreme için CO₂ gereksinimi, üreaz aktivitesi ve H₂S üretimi gibi biyokimyasal özellikler, bazik fuksin ve tiyonin boyalarına karşı duyarlılık, spesifik bakteriyofajlarla lizis değerlendirilmesi ve A (Abortus) ve M (Melitensis) monospesifik antiserumlarla aglütinasyondur (2, 5, 17, 22).

İzole edilen suşların tür ve biyovar tanısında bakterinin koloni morfolojisi son derece önemlidir. R tipi kolonileri monospesifik A ve M antiserumları ve *Brucella* fajları ile tiplendirmek mümkün olmadığından tiplendirme için S tipi kolonilerin seçilmesi gerekmektedir (22, 23).

- **Biyokimyasal özellikler:** *B. suis*, *B. canis* ve *B. neotomae* 15-20 dakikada, *B. abortus* 2 saatten sonra üreaz etkinliği gösterirken, *B. melitensis* saatler sonra veya olumsuz sonuç vermektedir. *B. canis* ve *B. ovis* H₂S oluşturmazken, *B. suis* biyovar 1, daha çok ve 3 gün, *B. abortus* 2 gün ve *B. melitensis* az miktarda ve bir gün H₂S yapar (17).

- **Tiyonin ve bazik fuksin boyaları ile inhibisyona duyarlılık:** Besiyerleri içerisine belirli konsantrasyonlarda eklenen tiyonin, bazik fuksin gibi boyalara karşı duyarlılık tür ayırımında kullanıldığı gibi, *B. abortus* ve *B. suis* saptandığında organizmanın biyovarını saptamada da yol gösterir. *B. melitensis* klasik olarak bu boyalara dirençlidir (2).

- **Spesifik bakteriyofajlarla lizis değerlendirilmesi:** *Brucella* bakterilerine karşı ilk defa izole edilen bakteriyofajlar, hem cins hem de tür düzeyinde identifikasyon için kullanılmaktadır. *Brucella* fajları konakçı afinitesine göre 6 grupta sınıflandırılmıştır. Grup 1: Tbilisi (Tb), Grup 2: Firenze (Fi), Grup 3: Weybridge (Wb), Grup 4: Berkeley (BK 0, BK 1, BK 2), Grup 5: R, R/O, R/C, Grup

6: İzatnagar (Iz). Tb, Fi, Wb ve Berkeley fajları R formundaki *Brucella* bakterileri için litik değildir. R/C fajı S formundaki *Brucella* türleri ile *B. melitensis* ve *B. suis* dahil bazı *Brucella* türlerinin R kolonilerine de litik etki göstermektedir. İz fajı S formundaki tüm *Brucella* türleri ile *B. melitensis* ve *B. suis*'in R suşlarını lize etmektedir. Tb fajı rutin test dilüsyonunda (RTD) *B. abortus*'un S kültürlerini lizise uğratar. Fakat *B. suis* ve *B. melitensis* kültürleri etkilenmez. *B. suis* ve *B. neotomae* RTD'nin 10^4 katı konsantrasyonda kısmen lizise uğramasına rağmen *B. melitensis* Tb fajı ile hiçbir şekilde lizise uğramaz (24-26).

- **A ve M monospesifik antiserumları ile aglutinasyon:** A ve M antijenleri türlere ve biyovarlara göre farklı orandadırlar. *B. abortus*'un biyovar 1, 2, 3 ve 6; *B. suis*'in biyovar 1, 2, 3; *B. melitensis*'in biyovar 2 ve *B. neotomae*'de A antijeni dominant iken, *B. abortus*'un biyovar 4, 5 ve 9; *B. suis* biyovar 5 ve *B. melitensis* biyovar 1'inde M antijeni dominanttır. *B. melitensis* biyovar 3 ve *B. suis* biyovar 4 ise A ve M antijenlerini eşit miktarlarda taşırlar (24, 27, 28).

Hastalığın en yaygın olarak görüldüğü Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de *B. melitensis* biyovar 3 ve biyovar 1 en yaygın görülen biyovarlardır (19, 23, 29-31).

1.1.5. Antijenik Yapı

Brucella bakterisinin ana yüzey antijeni endotoksin aktivitesi olan lipopolisakkarit (LPS) kompleksidir. Buna karşı oluşan antikorlar, aglutinasyon, kompleman birleşmesi, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Rose Bengal veya floresan antikor gibi serolojik deneyler kullanılarak belirlenebilmektedir (5, 18).

Brucella'larda virulanstan sorumlu majör hücre duvarı yapısı S fazında bulunan smooth-type lipopolisakkarit (S-LPS)'tir. S-LPS içeren suşlar lizozomal degranülasyonu ve polimorfonükleer hücrelerle ilişkili solunum patlamasını inhibe ettiğinden hücre içi ölüme karşı dirençlidir (2, 20).

Smooth-type lipopolisakkarit molekülü, dış O-polisakkarit yan zinciri, oligosakkarit yapı ve lipid A'dan meydana gelmektedir. *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'in S-LPS O (somatik antijen) zincirlerinin A ve M olarak adlandırılan 2 farklı antijenik determinantı vardır. Bu determinantlar biovarların ayırımında kullanıldığı

gibi aynı zamanda *Brucella* bakterilerinin virulansından da sorumludur. A ve M epitoplarına spesifik poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan lam aglütinasyon ve Enzyme Immuno Assay ile A ve M antijenik determinant oranı ve serovarların ayrımı belirlenmektedir. *B. abortus* ve *B. suis*'te A antijeni miktarı fazla iken, *B. melitensis*'te M antijeni daha fazla miktarda bulunmaktadır. Bu nedenle serolojik metodlarla *B. melitensis*'i *B. abortus* ve *B. suis*'ten ayırmak mümkündür ama *B. abortus*'u *B. suis*'ten ayırt etmek mümkün değildir. R tipi suşlar olan *B. canis* ve *B. ovis*'te O-polisakkariti olmadığı için A ve M antijenik determinantları bulunmaz. *Brucella*'nın hücre yüzeyinde en fazla bulunan antijen O-polisakkarit yan zinciri olduğu için bu yapıya karşı geliştirilen monoklonal antikorlar R tipi suşlara karşı geliştirilen antikorlardan daha fazla koruyuculuk sağlamaktadır (2, 3, 32).

S morfolojiden R morfolojiye dönüşüm, virülans kaybı ve *Brucella*-spesifik antikorlarla reaktivite azalmasına neden olur (2).

Brucella cinsi bakteri antijenleri ile *Vibrio cholerae* O:1, *Yersinia enterocolitica* O: 9, *Escherichia coli* O: 157, *Salmonella* O: 30, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Francisella tularensis* gibi bakteriler arasındaki serolojik çapraz reaksiyonların sebebi bu bakterilerin S-LPS'lerindeki N-formil perosamin'lerin birbirlerine olan benzerlikleridir (2-4, 24).

Hücre yüzeyinde veya yakınında bulunan diğer antijenler ise dış membran proteinleri (outer membrane protein = OMP)'dir. Majör OMP'ler türler, biovarlar ve suşlar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar epidemiyolojik ve taksonomik açıdan önem taşımaktadır. OMP'ler *Brucella* suşlarına karşı korunmada çok az katkıya sahiptirler (32). *Brucella* türlerinde, tiyonin penetrasyonunda başlıca rolü OMP2 porin kanallarının oynadığı ileri sürülmektedir (33).

Brucella bakterilerinde ayrıca, daha çok *B. abortus* tiplerinde olmak üzere, immün serumlarla aglütinasyona engel olan; *Salmonella* bakterilerinin Vi antijenlerine benzeyen L antijenleri de gösterilmiştir (3).

1.1.6. Patogenez

Konağın immünitesi ve beslenme durumu, altta yatan hastalık varlığı, patojen bakterinin türü ve alınan infeksiyöz inokulum miktarı ve muhtemel bulaş yolu brusellozun klinik spektrumunda belirleyici faktörlerdendir. Örneğin; düşük mide

pH'ı, oral yolla oluşan *B. abortus* infeksiyonlarını önlemede *B. melitensis*'e göre daha etkilidir ve antiasitler gibi ilaçlar gıda kaynaklı infeksiyonlarda kolaylaştırıcı rol oynar (2, 4, 5).

Brucella bakterilerinin insanlara geçişi üç ana yol ile olur:

- İnfekte hayvan dokuları ile direkt temas,
- Kontamine et ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması ve
- Havadaki partiküllere karışan organizmaların inhalasyonu (2, 5).

Bu yüzeylerden alınan bakteriler ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaptıktan sonra, hematogen yolla karaciğer, kemik iliği ve dalak gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarına yayılır (2, 4, 5, 20). Bu süre inokülasyondan sonra ortalama 2-4 haftadır (20). Eklem, böbrek, santral sinir sistemi, endokard, testis ve overler yayılımın görülebildiği diğer organlardır (4).

Brucella türleri fakültatif hücre içi patojenler olup, konakçının fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Hastalık spektrumu hücre içi yerleşim ve bunun sonucunda konak savunmasından kaçış ile ilgilidir (2, 4). Bakterilerin intrasellüler olarak varlığını devam ettirmesi; adenin-guanin monofosfat gibi maddeler salgılayarak nötrofillerdeki primer ve sekonder granüllerin degranülasyonunun inhibe edilmesi veya myeloperoksidaz-H₂O₂ savunma sistemini inaktive etmesi, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunun engellenmesi ve oksidatif yıkıma karşı, toksik oksijen radikallerinin oluşumunu önleyen süperoksit dismutaz üretimine bağlıdır (1, 2, 5, 34).

Yerleştiği RES organlarında polimorfonükleer lökositlerin dejenerasyonu ile hücre dışına salınan bakteriler, makrofaj ve monositler tarafından endositozla içeri alınırlar ve bu hücrelerde yaşamaya devam ederler. Bu hücrelerin ölümü ile tekrar hücre dışına çıkarlar. Brusellozda görülen 'ondülan' ateş paterni bakterilerin ve komponentlerinin fagositik hücrelerden bu şekilde periyodik olarak salınmasına bağlıdır. Bakterinin periferik dolaşıma salınması sonucu hematogen yolla diğer organ ve dokulara yayılmasıyla insan brusellozunun çeşitli klinik belirtileri ortaya çıkar (2, 10). Relapslar ve rekürrensler mikroorganizmanın virulansı ile konağın fonksiyonel hücresel immün yanıtı arasındaki dengeye bağlıdır (2).

Diğer intrasellüler patojenlerde olduğu gibi humoral antikorlar üretilir, ancak hücre içindeki bakterinin kontrol altına alınmasında hücreyel immün yanıt mekanizmalarının etkin olduğu ifade edilmektedir (2). *Brucella* bakterilerinin eliminasyonu, Th1 (T-helper) tipi-hücre aracılı immünite gelişimi ile birlikte makrofaj aktivasyonuna dayanır. Hücre-aracılı immün yanıtın indüklenmesi sırasında aktive olan makrofajlardan salınan başlıca sitokinler tümör nekroz faktör- α (TNF- α), TNF- γ , interlökin-1 (IL-1) ve IL-12'dir (5). *Brucella* bakterilerinin spesifik olarak aktive insan makrofajlarındaki TNF- α ekspresyonunu inhibe eden bir yüksek moleküler ağırlıklı protein faktör sentezledikleri gösterilmiştir. Bu inhibisyonları sayesinde *Brucella* türleri konak immün sisteminden etkilenmeden hücre içinde canlı kalabilmektedirler. Ayrıca, L7/L12 olarak adlandırılan hücre içi ribozomal protein antijenleri, gecikmiş tip hipersensitivite ile birlikte T hücrelerini uyarak interferon- γ (IFN- γ) ekspresyonunu sağlar. IFN- γ monosit ve makrofajların metabolik aktivitelerini hücre içindeki bakterinin üremesini inhibe etmek üzere arttırmaktadır. Bu yüzden, bu proteinlerin potansiyel etkileri aşı antijenleri kapsamında aday olarak incelenmektedir (2, 32).

Konak savunma sisteminin bakteriyi tamamen elimine edemediği durumlarda granülomlar meydana gelir. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epitelooid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur. Meydana gelen granülomların süpürasyonu sonucu bakteri tekrar kana geçerek yineleyen bakteriyemiye neden olmakta ve sekonder organlarda lokalizasyonlar görülebilmektedir (4, 35).

Hastalığın klinik tablosu sorumlu *Brucella* türüne göre değişmektedir. *Brucella* bakterilerinin majör virülans faktörleri S-LPS olduğundan, S-LPS taşımayan *B. canis* ve *B. ovis* suşları düşük virülansa sahiptirler ve serum antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar. En virulan suş *B. melitensis*'tir. *B. suis* de invaziv etkilidir ve yerleştiği bölgede fokal nekroz ve süpürasyonlara sebep olur. *B. abortus* daha az invazivdir, hafif bir hastalık tablosuna yol açar ve invaze olduğu organda nekroz ve süpürasyon içermeyen granülomlar oluşturur (2, 36).

Brusellozda başlangıçta gözlenen humoral cevap, IgM sınıfı antikorların artışı ile karakterizedir. Yaklaşık 7-14 gün sonra bunu IgG sınıfı antikorların artışı izler.

İyileşme döneminde IgG sınıfı antikorların düzeyi birkaç ay içerisinde düşer, buna karşılık IgM sınıfı antikorlar infeksiyondan yıllar sonra bile serumda düşük düzeyde kalabilir. IgG sınıfı antikorların kalıcı olması veya düştükten sonra tekrar yükselmesi persistan infeksiyonu veya relapsı düşündürür (4). IgA tipi antikorlar hastalığın erken safhalarında yükselmektedir. Aylar içinde önemli düzeyde azalmakta ancak çok düşük düzeylerde sebat etmektedir (37).

Sığır ve domuzlarda *Brucella* infeksiyonlarına karşı doğal direnç olabileceği ve bu dirençte ilk olarak farelerde bulunan ve daha sonra Slc11a1 (solute carrier family 11 member 1) adını alan *Nramp1* geni (natural resistance-associated macrophage protein 1)'nin rolü olduğu bildirilmiştir. *Nramp1*, infeksiyonun ilk dönemlerinde bakterilerin makrofajlar içinde çoğalmasını önleyerek doğal bağışıklıkta önemli bir rol oynar. *Nramp1* geni makrofajların fagolizozomal membranında bulunan bir divalan katyon taşıyıcısını kodlar (5, 38).

Brucella türleri doğal konakları olan hayvanlarda hafif veya asemptomatik bir hastalık oluşturur. Hayvanların meme, uterus, plasenta ve epididimisinde bulunan eritritol, bu bakteriler için bir gelişme faktörüdür. Bu nedenle *Brucella* türleri hayvanlarda düşük ve steriliteye yol açabilirler. İnsan plasentasında eritritol bulunmaması nedeniyle, insanlarda bruselloza bağlı düşük riski, diğer bakteriyel infeksiyonların seyrinde görülebilecek düşük riskinden fazla değildir (1, 3).

Brucella türleri ekzotoksin üretmezler ama hücre duvarı endotoksinleri enterik basillerinkine benzer biyolojik etki gösterir (1-3).

1.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Brucella infeksiyonlarının kendine özgü, diğer infeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Klinik belirtilerin çeşitli olmasından dolayı tanı konulması zor olan bir hastalıktır. 2-3 hafta (1 hafta ile 2-3 ay arası) süren inkübasyon periyodunu takiben, semptomların başlangıcı ani olabileceği gibi bir haftadan fazla sürede de ortaya çıkabilir. Brusellozda semptomlar, ateş, gece terlemeleri, üşüme, titreme, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı ve bel ağrısı gibi non-spesifiktir (1, 2, 5).

Brusellozda ateş genellikle remittan veya intermittan olarak seyrederken %15 olguda sürekli özelliindedir (4, 39). Bruselloz için tipik olan “ondülan (dalgalı) ateş” trasesinde; ateş üşüme, titreme ile 38°-39°C'ye kadar yavaş yavaş yükselir, birkaç

gün yüksek kaldıktan sonra, yükseldiği gibi yavaş yavaş 37°C'ye kadar düşer ve 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben yeni bir dalga şeklinde tekrarlar (4). Ondülan ateş pratikte sık görülmeyp, özellikle uzun süre tedavi edilmeyen hastalarda izlenebilir (4, 5). Bruselloz semptomlarının görülüp kaybolmasının nedeni dokularda oluşan granülomların içinde bakterilerin çevrelenmesini takiben, bakteri veya LPS gibi bakteri komponentlerinin dolaşıma tekrar karışmasıdır. Bu yüzden, bruselloz nonspesifik bir kronik hastalık özelliklerini taşır (2).

Olgularda en sık rastlanan bulgular, ateş, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali ve artrittir. Makülopapüler veya papülonodüler döküntüler, eritema nodosum benzeri lezyonlar gibi kütanöz bulgular ve derin ven trombozu gibi vasküler komplikasyonlar görülebilir (1, 2).

Bruselloz vücuttaki herhangi bir organı ya da sistemi etkileyebilen sistemik bir enfeksiyondur. Klinik olarak, subklinik, akut, subakut ve kronik seyir gösterebilir. Subklinik brusellozda semptomlar olmadığı ya da klinik bulgular tam ortaya çıkmadığı halde serolojik bulgular pozitif bulunabilir. Bu seyir özellikle infekte hayvanlarla yakın temasta olan mezbaça çalışanları, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülür (1).

Hastalık semptomların süresine göre akut, subakut ve kronik olmak üzere üç formda incelenmektedir (1, 40).

Akut bruselloz; brusellozun tipik klinik formudur. Şikayet süresi iki aydan kısa olan olgulardır. Hafiften çok ağır seyirli toksik tabloya kadar değişik bir spektrum gösterebilir. Olguların yarısında başlangıç anidir. Akut başlayan ağır seyirli bruselloz tıpkı bir sepsis tablosu gibi üşüme, titreme ile yükselen ateş, terleme ve yaygın vücut ve eklem ağrıları ile kendini gösterir. Buna karşılık hafif ve orta seyirli hastalarda soğuk algınlığı benzeri nonspesifik belirtiler vardır. Özellikle risk gruplarında yüksek ateş, terleme ve yaygın vücut/eklem ağrıları varlığında bruselloz mutlaka düşünülmelidir (1, 41, 42).

Akut brusellozda sık rastlanan fizik muayene bulguları splenomegali, hepatomegali, servikal ve aksiller bölgede hafif lenfadenopatidir. Hastalarda genellikle lökositoz görülmez. Olguların yaklaşık üçte birinde lökopeni görülür. Bazı olgularda anemi, trombositopeni görülebilir. Bu dönemde kan kültüründen izolasyon daha siktir (1, 41, 42).

Subakut bruselloz; hastalığın ilk 2 ayı ile 1 yılı arasındaki döneminde gözlenir. Tedavi edilmeyen akut brusellozlu olguların bir bölümünde görülebilir. Bu hastalarda ise en sık belirtiler yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ve ondülan ateştir. Sıklıkla hepatosplenomegali saptanır. Bazen çeşitli sistemleri tutan bulgularla ortaya çıkabilir. En sık ortaya çıkan bulgu artritir. Epidimoorşit bu dönemde daha sık görülür (1, 42).

Tedavi sonrası birkaç ay içinde yeniden ortaya çıkan *Brucella* infeksiyonları nükse (relaps) ya da reinfeksiyona bağlıdır (1). Relapsların çoğu, tedavi bitiminden sonraki 3-6 ay içinde olmaktadır ve antibiyotik direnci ile ilişkili değildir (5, 43, 44). Bu vakalarda kan kültürü izolasyonu %60-70'i geçmemektedir (8, 45). *Brucella* bakterilerinin fagositer hücrelerde yaşayabilmesi, tedavi süresinin kısalığı veya yanlış antibiyotik kullanımı relapsa neden olabilecek faktörlerdir. Geniş kapsamlı çeşitli çalışmalarda doğru tedavi verilmesine rağmen relaps oranları %4-41 olarak rapor edilmiştir (45).

Kronik bruselloz; semptomların tanıdan sonra bir yıldan daha fazla sürmesi halinde tanımlanan klinik formudur. Tanı oldukça güçtür. Eklem, kemik, dalak ve karaciğerdeki süperatif lezyonlar gibi persistan infeksiyon odakları kronik bruselloza neden olmaktadır (1, 2, 5). Kronik brusellozlu olguların bir bölümünde ilk epizodun uygun olmayan tedavisine bağlı infeksiyon devam edebilir. Çoğu asemptomatik seyirlidir. Semptomlu vakalarda ise bulgular genellikle nonspesifiktir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, etraf ağrıları ve başağrısı gibi depresyon belirtileri ön plandadır. Ateş hastaların ancak %25-50'sinde görülür. Fizik bulgular akut veya subakut vakalardaki kadar zengin değildir (1, 3, 42, 46). Yüksek IgG antikor titrelerinin persistansı önemli bir laboratuvar bulgusudur (5). Bu hastalar sıklıkla nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi kapsamında incelenirler (2).

1.1.8. Komplikasyonlar

Brucella infeksiyonları, akut sistemik belirtilerin yanı sıra veya bunlar olmadan, özgül organ tutulumuyla da ortaya çıkabilir. Bunlar lokalize bruselloz ya da komplikasyon olarak da adlandırılan organ veya sistem tutulumlarıdır (1).

Akut bruselloz vakalarında komplikasyon oranı %1-30 arasında değişmektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren birkaç hafta içinde antibakteriyel

tedaviye alınan vakalarda komplikasyon oranı %1'in altındayken, hastalığın başlangıcından 60 gün sonra tedaviye alınan hastalarda ise oran oldukça yüksektir (42).

1.1.8.1. Osteoartiküler Sistem

Osteoartiküler tutulum brusellozun en sık görülen lokalize formudur (2, 5, 47-49). Brusellozlu olguların %10-80'inde görülen bu tutulum tipi (5), hastanın yaşı ve infekte eden *Brucella* türü ile ilişkilidir (5, 47). Osteoartiküler komplikasyonlar daha çok *B. melitensis* bakteriyemilerini takiben ortaya çıkar (2). Bu tür, yüksek oranda osteotropizm gösteren agresif olan bir türdür (50).

Periferik artrit, sakroileit, spondilit, osteomyelit, bursit ve tenosinovit, başlıca osteoartiküler tutulum şekillerindedir (1, 47, 51). Çocuk ve genç hastalarda, akut brusellozda daha sık artrit ve sakroileit görülürken, kronik brusellozlu ve altta yatan başka hastalığı olan yaşlı hastalarda ise genellikle lomber vertebralarda görülen spondilit, vertebral osteomyelit, osteit ve paravertebral abseler sıktır (2, 5). *Brucella*'ya bağlı periferik artritte en sık diz, kalça ve ayak bileği etkilenmektedir (1, 5, 20, 48, 49). Bununla birlikte sternoclavicular eklem de dahil her eklem etkilenebilir (5).

Artralji, ateş, titreme, sırt ağrısı ve yürüme güçlüğü osteoartiküler brusellozda en sık görülen semptomlardır (2, 49, 52). Eklem bulguları hastalığın üçüncü ve dördüncü haftasında en sıktır. Spontan ağrı dışında hareketle de duyarlılık artar. Spondilit genellikle hastalığın birinci ve ikinci ayında ortaya çıkar, ateşle alakalı değildir (4).

Artiküler tutulumda sinovyal sıvıda lenfosit hakimiyeti vardır (5). Osteoartiküler brusellozlu hastalarda radyolojik değişiklikler geç gelişir. Erken dönemde bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid sintigrafik yöntemler konvansiyonel radyolojiye göre daha duyarlıdır (48, 50). Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. İntervertebral aralıklarda daralma vakaların % 90'ında saptanabilir. "Pedro-pons arazi" (antero-superior vertebra kenarlarında erozyon), osteofit ve sindesmofitler görülebilir (1).

1.1.8.2. Gastrointestinal Sistem

Brusellozlu hastaların %70'inde iştahsızlık, bulantı, kusma, abdominal ağrı, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal sistem şikayetleri görülebilir (2, 4, 5). Uzun süren infeksiyonlarda kolit, enterokolit ve kolesistit gibi yaygın gastrointestinal tutulumla seyredebilir (2). Patolojik lezyon olarak Peyer plaklarındaki inflamasyonla birlikte intestinal mukozada hiperemi görülür (5).

1.1.8.3. Hepatobilier Sistem

Retiküloendotelial sistemin en önemli organı olan karaciğer sık tutulur. Bununla beraber karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar yüksek değildir. Splenomegali ve hepatomegali birlikte bulunur (4). Karaciğer patolojisinin spektrumu etkene göre değişir. *B. abortus* sarkoidoza benzer granülomlara neden olur. *B. melitensis* infeksiyonlarında ise nekroz odaklarını çevreleyen küçük, önemsiz mononükleer hücre birikimleri veya viral hepatite benzeyen diffüz nonspesifik inflamasyon görülebilir. Safra akımını bozarak sarılığa sebep olabilir. Bazı vakalarda epitelooid granülom oluşumu bildirilmiştir. *B. suis* infeksiyonlarında sıklıkla hepatosplenik abse gelişir. Hepatit genellikle antimikrobiyal tedaviye yanıt verir, siroz gelişmez. Süpüratif abselerde cerrahi girişim gerekebilir (4, 5). *Brucella* türleri nadiren kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilirler (1, 2, 5, 53).

1.1.8.4. Santral Sinir Sistemi

Bruselloz vakalarında mental bozukluklar ve depresyon sık görülmekle birlikte, doğrudan santral sinir sistemi invazyonu %5'ten daha azdır. Nörolojik bulgular akut hastalığın başlangıcında, konvelesan dönemde veya ilk ataktan haftalar, aylar sonra ortaya çıkabilmektedir (54). Brusellozdaki nörolojik sendromlar, menenjit, ensefalit, miyelit-radikülönörit, epidural abse, beyin absesi, granüloma, demiyelizan sendromlar ve meningovasküler sendromları kapsar. Akut ve kronik menenjit en sık görülen nörolojik sistem komplikasyonlarıdır (5, 55).

Nörobrusellozlu hastalarda psikiyatrik ve motor bozukluklar sıklıkla görülmektedir. Ancak bu tip patolojilere sistemik brusellozda da rastlanabilmektedir. Bu nedenle santral sinir sistemi tutulumu beyin omurilik sıvısının (BOS)

bakteriyolojik ve serolojik incelemesiyle gösterilmelidir (54). BOS incelemesinde lenfositik pleositoz, protein içeriğinde artış, düşük veya normal glukoz seviyeleri tespit edilir. Gram boyama genellikle negatiftir ve vakaların %25'inden azında bakteri izolasyonu yapılabilmektedir. Kültür negatif olgularda tanı BOS'ta herhangi bir titrede spesifik antikorların saptanması veya polimeraz zincir reaksiyonu ile konulmaktadır (2, 5, 55). Tedavisinde, bir aminoglikozidi de içeren üçlü antibiyotik kombinasyonunun 8-12 hafta kadar uygulanması önerilmektedir (2).

1.1.8.5. Kardiyovasküler Sistem

Endokardit olguların % 2'sinden azında görülmekle birlikte bruselloza bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Endokardit hem doğal hem de prostetik kapaklarda görülebilir. En sık aort kapağı sonra mitral kapak tutulur. *Brucella* endokarditinde septik emboli, beyin, aorta ve diğer damarlarda mikotik anevrizmalar, myokardit ve perikardit görülebilir (1, 2, 5). Otomatize kan kültürü teknikleri ve ekokardiyografi erken tanı olanağı sağlar (5).

1.1.8.6. Solunum Sistemi

Brucella'ya bağlı pulmoner infeksiyonlar hematojen yayılım veya havadaki partiküllere karışan bakterilerin direkt inhalasyonu ile gelişmektedir (2). Brusellozda hava yolu ile bulaş özellikle laboratuvar ve mezbaha çalışanlarında olmaktadır (5). Hastaların %16'sında solunum sistemi semptomları rapor edilmiştir (20). Solunum sistemi tutulumu grip benzeri semptomlardan bronşit, bronkopnömoni, akciğer nodülleri, akciğer absesi, milier lezyon, hiler adenopati, interstisyel pnömoni ve plevral effüzyon/ampiyeme kadar değişen tablolarda görülebilmektedir (2, 5, 20). Balgamda boyama ile bakteri gösterilen ve kültürden izole edilebilen nadir vakalar bildirilmiştir (5).

1.1.8.7. Genitoüriner Sistem

Genitoüriner tutulum %2-20 arasındadır (56- 58). Brusellozda renal tutulum sık olmamasına rağmen, interstisyel nefrit, pyelonefrit, glomerülofrit ve IgA nefropatisi gibi renal patolojiler görülebilir (2, 5). Epididimoorşit, brusellozun en sık görülen genitoüriner komplikasyonudur (57, 59). Genellikle tek taraflıdır. Tüberküloz veya tümörü taklit edebilir (5).

Brucella türleri hayvanlarda plasentanın koryoamniyotik zarına yerleşerek düşüklere neden olmaktadır. Duyarlı hayvanların dokularındaki eritritolün genital yoldaki *Brucella* bakterilerinin üremesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. İnsanlarda ise düşük etiyolojisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (2, 5). Bruselloz insanlarda da düşüklere neden olabilir; ancak düşük sıklığının diğer bakteriyel infeksiyonlardan fazla olup olmadığı net değildir (5). *B. melitensis*'in endemik olduğu bölgelerde, gebelerde düşük insidansı yüksektir ve zamanında ve yeterli süre uygulanan tedavi fetus için hayat kurtarıcı olur (60).

1.1.8.8. Hematolojik Sistem

Brusellozun hematolojik belirtileri anemi, lökopeni, trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluklarıdır. Bazen, erken infeksiyonlarda görülen hematolojik bozukluklar hastalığın infeksiyöz etyolojisini baskırlar ve primer hematolojik hastalıkları taklit ederler. Bu problemler genellikle hafiftir ve uygun antibiyotik tedavi ile düzeltilmektedir (2, 5). Vakaların %75'inde kemik iliğinde granülomlar saptanmaktadır (5). Pansitopeni oluşumu multifaktöryeldir ve hipersplenizm veya kemik iliği tutulumuna bağlanmaktadır (20). Nadiren, antitrombosit antikorların oluşması veya kemik iliğindeki hemofagositik histiositlere bağlı olarak geliştiği düşünülen kutanöz purpurayla seyreden ciddi trombositopeni gelişebilmektedir (61, 62).

1.1.8.9. Kutanöz Komplikasyonlar

Olguların %5'inde çoğu nonspesifik, geçici lezyonlar olan döküntü, papül, ülser, eritema nodozum, peteşi, purpura ve vaskülit gibi deri tutulumları görülebilir. Hayvanlarla teması olan veteriner hekim, hayvanlarla uğraşan sağlık memurları ve hayvan bakıcılarının ön kollarında bruselloza bağlı dermatit görülebilir (4, 5).

1.1.8.10. Oküler Komplikasyonlar

Brusellozlu hastalarda çeşitli göz lezyonları bildirilmiştir. Brusellozun geç komplikasyonları olarak; üveit, optik nörit, keratit, kronik iridosiklit ve lakrimal glandların infeksiyonları başlıca göz tutulumlarıdır. *Brucella* üveitinin topikal ve sistemik steroidlere yanıt veren noninfeksiyöz immün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Endoftalmit hematojen yayılım sonucu oluşur ve hem aköz hem de vitröz humordan etken üretilebilir (2, 5).

1.1.9. Tanı

Brucella bakterilerinin tüm vücutta ve intrasellüler bulunuşu tanıda bir çok karışıklıklara yol açar. Sistemik brusellozda ilk atakta tanı koymak kolay ise de nükslerde, kronik brusellozda ve komplikasyonlarda klinik bulgularla tanıya ulaşmak güçtür (3).

Bruselloz semptomlarının nonspesifik olması nedeniyle mesleki uğraş, endemik bölgeye seyahat ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri gibi riskli gıda alımlarını kapsayan ayrıntılı anamnez alınması tanıda önemlidir (5).

Temel olarak bruselloz tanısı bakteri ile karşılaşma hikayesi, fiziki muayene, radyolojik bulgular, mikrobiyolojik ve serolojik testlere dayanır (63, 64). Brusellozun kesin tanısı kan, kemik iliği, diğer vücut sıvıları ve dokulardan bakterilerin izolasyonu ile konur (5).

1.1.9.1. Direkt Tanı Yöntemleri

Bruselloza neden olan suşun kültürden izolasyonu, antijenlerinin ya da nükleer materyallerinin serolojik ya da moleküler tekniklerle gösterilmesi temeline dayanan yöntemlerdir (64).

1.1.9.1.1. Mikroskopik İnceleme

Özellikle insandan elde edilen örneklerde bakteri sayısının az olması nedeni ile, yapılan Gram boyama genellikle başarısızdır (63). Mikroskopik inceleme daha çok infekte hayvan materyallerinin incelenmesinde değerlidir ve Stamp, modifiye Ziehl-Neelsen, Koster veya Macchiavello gibi boyalar kullanılabilir (18).

1.1.9.1.2. Kültür

Altın standart kabul edilen yöntem, mikroorganizmanın izolasyonudur. *Brucella* kültürü yönünden incelenen örneklerin başında kan ve kemik iliği, daha az olarak da dalak ve karaciğer biyopsileri, abse, BOS, eklem, periton ve perikard sıvıları ve idrar örnekleri gelmektedir (3, 5, 63). Bakterinin izolasyon oranı kullanılan yöntem ve inkübasyon süresine bağlı olarak %15-90 arasında değişmektedir. Bu nedenle, son yıllarda birçok laboratuvar sürekli monitorize eden ve bakterilerin daha hızlı üretilbildiği otomatize kan kültür sistemlerini kullanmaktadır (5, 65, 66).

Brucella bakterileri laboratuvar kaynaklı infeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu yüzden bruselloz şüpheli örneklerin çalışılması esnasında biyogüvenlik seviye 3 mikroorganizmalar (Ör: mycobacteria, *Francisella tularensis*) için önerilen güvenlik kurallarına uyulması gerekmektedir (2).

Retiküloendotelyal sistem tutulumu nedeniyle bruselloz şüpheli vakalarda, etken mikroorganizma kan ve kemik iliği kültüründe daha sık izole edilir (2, 5). Kemik iliği örneklerinde bakteri izolasyon oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (2, 3). Kemik iliği kültürlerinden pozitif sonuç alma süresi kan kültürüne oranla daha kısa olmaktadır. Bakterilerin kültürden izolasyonunu sınırlayan en önemli faktörlerin başında antibiyotik kullanımı gelmekte, antibiyotik kullananlarda kan kültürlerinden önemli ölçüde hatalı negatif sonuçlar alınabilmektedir. Antibiyotik kullanan bireylerde, kemik iliği kültürlerinin yapılması durumunda daha olumlu sonuçların alındığı bildirilmektedir. Bu nedenle, kemik iliği kültürü, antibiyotik kullanma öyküsü olan ve klinik olarak brusellozdan kuşkulanan, ancak kan kültüründe etken izole edilemeyen veya serolojik testleri olumsuz olan hastalarda önerilmektedir (3, 64, 67, 68).

Kültür için alınan bakteriyolojik örnekler en geç 2 saat içinde uygun besiyerlerine ekilmelidir. Eğer bu süre içinde ekimlerin yapılması mümkün değilse, örnekler 2-8°C'de saklanmalıdır. Dokular nemli tutulmalıdır, serum fizyolojik ilave edilebilir (63).

Kültür için katı ve sıvı besiyerleri kullanılır. Sıvı besiyerleri daha çok kan ve BOS gibi materyallerin ekiminde kullanılır. Bu tür materyallerin selektif besiyerlerine ekilmelerine gerek yoktur (3, 17).

Kan ve BOS dışındaki, steril olmayan vücut bölgelerinden alınan örneklerin ekiminde ve sıvı besiyerlerindeki üremelerden sonraki pasajlarda katı selektif besiyerleri kullanılmalıdır. Katı besiyerlerinin en önemli avantajlarından birisi gelişen bakteri kolonilerinin morfolojisinin incelenmesi ile tanıya katkı sağlamasıdır. Selektif besiyerleri sikloheksimid, basitrasin, nalidiksik asit, nistatin, vankomisin ve polimiksin B gibi maddeler ilave edilerek kontamine flora bakterilerinin üremesini engelleyen besiyerleridir (3, 17, 64).

Brucella bakterileri hücre içinde yaşadıklarından beslenme ihtiyaçları komplekstir. Et ekstresi, triptoz, glikoz ve tuz içeren ortamlarda bir çok türünün izole

edilebilmesine rağmen, bir çoğu da tiamin, niasin, nikotinic asit, biotin ve serum gibi maddelerin varlığında üreyebilmektedir. Besiyerleri olarak; serumlu dekstroz agar, gliserozlu dekstrozlu agar, patates agar, triptoz agar, triptikaz soya agar, *Brucella* K vitaminli agar, *Brucella* buyyonu ve agarı, %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar, albimi buyyonu ve agarı kullanılır (3, 17, 64).

Ekimler çift yapılarak birisi normal, diğeri ise %5-10 CO₂'li ortamda 37°C'de inkübe edilmelidir. Nemli ortam kolonilerin S-R dönüşmesine yol açtığından, ekim esnasında plak yüzeylerinin kuru olmasına dikkat edilmelidir (3, 17).

İlk izolasyonlarda bakteriler yavaş ürediklerinden, ekimler 30 gün bekletilmeden olumsuz kabul edilmezler. Genellikle hastalığın akut döneminde bakterilerin izole edilme olasılığı daha fazladır (3, 17).

Kan kültürleri sadece sıvı ortamlarda (buyyon kültürü) ya da bifazik ortamlarda yapılabilmektedir:

- **Monofazik kan kültür metodu;** klasik bir yöntem olup, ekimler 50-100 ml sıvı besiyerlerine kan/besiyeri oranı 1/10 olacak şekilde 5-10 ml kan ekilerek yapılır. Buyyonda yapılan kan kültürleri bir ay inkübe edilerek *Brucella* bakterilerinin izolasyon şansının artırılması amaçlanır. Üremenin saptanması amacı ile 3 günde bir katı besiyerlerine pasaj yapmak gerekmektedir. Bu durum iş yükünü arttırdığı gibi kontaminasyona da yol açabilir (17, 63, 64, 69).

- **Bifazik kültür metodu (Castaneda yöntemi);** tekrarlayan pasajlarla kontaminasyondan kaçınmak için geliştirilmiş katı ve sıvı besiyerlerinin aynı şişede olduğu kültür ortamlarıdır. Besiyerine kan örneği ekildikten sonra, katı ortam üzerine sıvı besiyerinin geçmesini sağlayacak şekilde şişe eğdirilerek kanın besiyerine yayılması sağlanır. Şişe dik pozisyonda etüvde inkübe edilir ve inkübasyondan sonra her 3 günde bir incelenir. Katı kısımda koloni oluşumu halinde alt kültürler yapılır. Eğer koloni oluşmamışsa yine 3 gün boyunca inkübasyona tabi tutularak yeniden incelenir. Bu metodla genellikle bir haftada üreme saptanır. Çalışmalar 7-21 gün gerektirdiğini göstermiştir (17, 64, 69).

Bakterilerin izolasyon sürelerini kısaltmak amacıyla "lisis santrifügasyon yöntemi" uygulanmakta ve bu yöntemin Castaneda yöntemine göre %20 daha başarılı olduğu bildirilmektedir (63, 64, 69, 70). Bu yöntemde ozmotik basınçla kan hücreleri lize edilerek hücre içi bakterilerin açığa çıkması sağlanır. Santrifügasyonla

yoğunlaştırılan bakteri süspansiyonu agar içeren besiyerine veya kan kültür şişelerine ekilir (64, 69).

- **Otomatik kan kültür sistemleri;** bakteri üremesini metabolitler (genellikle karbondioksit) aracılığıyla belirlemektedir ve otomatik olarak üremeyi bildirir. BACTEC radyometri yöntemi ile bakteri identifikasyonu için 5-7 günlük bir inkübasyon süresi gerekmektedir. Tam otomatize bir sistem olması nedeniyle laboratuvar çalışanlarına bulaş riskini azaltmaktadır (2, 5, 71, 72). *Brucella* türleri Gram negatif bakterilerin identifikasyonu için mevcut olan ticari kitlerin veritabanına dahil olmadığından, hızlı otomatize bakteriyel identifikasyon sistemlerinde yanlış identifikasyonlar olabilir ve *Brucella* bakterileri *Moraxella phenylpyruvica*, *Ochrobactrum anthropi*, *Haemophilus influenza* biyovar 4 ve *Pseudomonas* spp olarak değerlendirilebilir, ve bu nedenle bu kitlerin dikkatsiz kullanımı tanıyı ve tedaviyi geciktirebilir. Bu yüzden kısa sürede meydana gelen üremelerde oksidatif metabolizma, faj tiplendirmesi ve genotipleri iyi incelenmelidir (2, 5, 72, 73).

Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri: İn vitro olarak çok geniş bir yelpazede duyarlılık göstermelerine rağmen, in vivo etkinliklerinin çok az olmasından dolayı duyarlılık testleri genelde önerilmemektedir. Sebebi hücre içi yerleşim ile açıklanır. Başarılı bir tedavi için, hücre içi penetrasyonu iyi olan ilaçların tercih edilmesi gerekir (63).

1.1.9.1.3. Moleküler Yöntemler

Bruselloz tanısını daha güvenilir kılmak amacıyla Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemlerinden yararlanılmaktadır (74). İnsan brusellozunun tanısında PZR, kan kültüründen daha sensitif ve serolojik testlerden daha spesifiktir (75). Her tür örneğe özgü çeşitli PZR protokolleri geliştirilmiştir. Ayrıca tanı amaçlı kullanılabilmesi gibi, tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. 16S rRNA gen dizisini temel alan PZR metodları güvenilir sonuçlar vermiştir. DNA düzeyinde *Brucella*'ya en yakın bakteri *Ochrobacterum*'dur, çapraz reaksiyon olabilir ancak çok nadirdir (76-78).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu testinin sensitivite ve spesifitesi fokal komplikasyonu olan hastalarda ve tedavi sonrası relapslarda yüksektir. Konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlıdır ve laboratuvar infeksiyonları riski düşüktür (79).

Ayrıca, türe özel Restriction Fragment Length Polymorphism genusun üyelerini ayırmada kullanılabilir (73).

Brusellozun tedavisi için genus düzeyinde identifikasyon yeterlidir. Tür ya da biyovar seviyesinde tanımlamanın epidemiyolojik yararı olabilir (1).

1.1.9.2. İndirekt Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler)

Brucella infeksiyonlarında etkenin izolasyon süresinin uzun olması, özellikle kronik vakalarda çoğunlukla olumsuz sonuç alınması, hastaların bruselloz tanısı almadan önce çeşitli antibiyotikler kullanmış olmaları ve kırsal kesimlerdeki sağlık birimlerinde kültür alma olanaklarının bulunmayışı nedenleriyle hastalığın tanısı büyük ölçüde indirekt yöntemlere dayanır (4).

Bu yöntemler hastalığa neden olan mikroorganizma ya da bu mikroorganizmanın antijenlerine organizmanın verdiği bağışık yanıt sonucu oluşan antikor ve otoantikorların serolojik olarak belirlenmesi ile yapılan tanı testleridir. Bruselloz tanısında kullanılan serolojik testlerde kolera, tularemi ve yersinyoza karşı aşılanmışlarda ya da bu hastalıkları olan kişilerde ve ayrıca *Escherichia coli* O: 157 ve O: 116, *Salmonella* (Kaufmann-White grup N), *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Yersinia enterocolitica* serotip O: 9 ile çapraz reaksiyonlar alınabilmektedir (64).

Serolojik tanı için hastalığın başlangıcında akut faz serumu; 2-3 hafta sonra ise konvalesan faz serumu alınması uygundur (1, 64).

Brucella türlerine karşı özgül antikorların tespitinde kullanılan serolojik testlerin duyarlılığı %65-95 arasındadır. Ancak özgüllüğü, brusellozun endemik olduğu bölgelerde sağlıklı popülasyonda da antikor prevalansının yüksek olarak saptanabilmesinden dolayı düşüktür (80).

Serolojik test sonuçları ancak infeksiyon sırasında immün cevabın seyri bilinirse doğru olarak ifade edilebilir (63).

Tablo 1. *Brucella* infeksiyonu sırasında immün cevap (63).

Bruselloz evresi	IgM	IgG	IgA
Akut	↑↑↑↑	↑↑↑(IgG1 ve IgG3)	↑
Kronik	∅	↑↑ (IgG1 ve IgG4)	↑↑
Relaps	∅	↑↑	↑

1.1.9.2.1. Tüp Aglutinasyon Testleri

1- Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA): Yeni tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde STA testi *Brucella* aglutininlerini saptamada hala altın standart testtir (63). Bu test için antijenik stabilitesi bulunan özel *Brucella* kökenleri kullanılır. “Wright testi” de denen STA testinde en çok kullanılan antijenler *Brucella abortus* S 99 ve *Brucella abortus* 1119 kökenlerinin S kolonilerinden hazırlanan fenolle inaktive edilmiş standart süspansiyonlarıdır. LPS benzerliğinden dolayı *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis*'le eşit şekilde sonuç verir (81, 82). *B. canis*'e karşı oluşan antikorları saptamaz (1).

Standart tüp aglutinasyon testinin düşük spesifitesi diğer proteinlerle olan çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Romatoid faktör aktivitesi ile oluşan IgM de STA testindeki spesifite düşüklüğünden sorumludur (63).

Standart tüp aglutinasyon testi bakterinin yüzey antijenleri ile reaksiyona giren aglutine edici antikorların (IgM, IgG, IgA) serumdaki total miktarını ölçer (2, 83). IgM tipi antikorlar ile daha güçlü aglutinasyon geliştiği için, STA testi akut brusellozlu hastaların tanısında kroniklere göre daha duyarlıdır (84).

Standart tüp aglutinasyon testinde hasta serumu bir dizi tüpte en az 1/1280 oranında sulandırılıp, üzerine eşit miktarda standart *Brucella* antijeni ilave edilir. 37°C'de 48 saat inkübasyonu takiben, tüpteki sıvının tamamen berrak olması, aglutinasyonun tüpün dibinde yaygın bir kümeleşme şeklinde görülmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilir (4, 81, 85).

Standart tüp aglutinasyon testinde tek serum örneğinde 1/160 ve üzerindeki sulandırmalarda aglutinasyon saptanması veya seri olarak alınan serum örneklerinde antikor titresinde 4 kat veya daha fazla artış saptanması anlamlı kabul edilir (3, 10). Aktif brusellozun tanımlanmasında, aglutinasyon titresi ülkelere göre ve *Brucella* grubu bakterilere maruziyetin derecesine bağlı olarak değişir. 1/40'tan 1/320'ye kadar değişen titreler farklı ülkelerde tanıma alt sınırı olarak kabul edilmiştir (86). Normal olarak bazı insanlarda ve özellikle veteriner, kasap, çoban, çiftçi gibi meslekleri olanların serumlarında 1/80-1/100 titresinde normal aglutininler bulunabileceğinden, hasta serumları 56°C'de 30 dakika inaktive edilerek bu aglutininlerin etkisi önlenir (3, 81).

Serokonversiyon oluşmamasında; hastalığın erken dönemde olması, blokan antikorların varlığı ya da “prezon” olayı gibi faktörlerin etken olduğu bildirilmektedir. Özellikle serum yüksek titrede antikor içerdiği zaman, aglütinasyon düşük titrelerde maskelenebilir. Bu duruma “antikor fazlalığı zonu” veya “prezon” adı verilir. Düşük titrelerde meydana gelebilecek bu yalancı negatiflik nedeniyle, aglütinasyon titresi 1/1280’e kadar uzatılmalıdır (4, 84).

Standart tüp aglütinasyon testinin ucuz olması, özel aletlere ihtiyaç göstermemesi gibi avantajlarının yanında, yoğun emek gerektirmesi, iki gün sürede sonuç vermesi, tek başına akut, subakut ve kronik infeksiyonu ayırt edememesi, blokan antikorlara bağlı yanlış negatif sonuç alınması ve bazı mikroorganizmalara (*Yersinia enterocolitica*, *Salmonella typhi*, *Francisella tularensis* gibi) karşı çapraz reaksiyon göstermesi gibi dezavantajları da vardır (80).

2- Merkaptoetanol (2-ME) ve Rivanol Aglütinasyon Testi:

İmmünoglobulin sınıflarını ayırmak amacıyla STA testi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (80).

Brusellozun akut evresinde önce IgM, sonra IgG antikorları oluşur. IgM antikorlarının düzeyi daha çabuk düşer ve kaybolurlar. Kronik dönemde IgG antikorlarının yapımı devam eder. Ancak birçok olguda IgM antikorları, düşük titrelerde ve bazen anlamlı titrelerde varlıklarını sürdürebilirler. Pozitif aglütinasyon sonucuna yol açan antikor sınıfının ayırt edilmesi gerekir. Bu testte amaç, hastalığın aktif olarak sürdüğünü belirleyen IgG antikorlarının varlığını saptamaktır. Bu yöntemin esası IgM pentamerinin disülfid bağlarının indirgenmesine dayanır. Hasta serumu 2-ME veya rivanolle muamele edildiğinde, IgM antikorunun aglütinasyon özelliği ortadan kalkar fakat IgG antikoru etkilenmez. Aglütinasyon saptanması IgG antikorlarına bağlı olup, hastalığın kronikleştiği anlamını taşır (3, 80, 81). STA testi 1/160 ya da daha yukarı titrelerde pozitif ise 2-ME testinden genellikle pozitif sonuç alınmaktadır (64).

Coombs Testi: Klinik olarak bruselloz düşünülmele birlikte, aglütinasyon testi negatif sonuç veren hastaların serumları blokan antikorlar açısından araştırılmalıdır (81). Blokan antikorlar IgA, IgG1 ve IgG2 yapısındadırlar (69, 84). Bu antikorların varlığında, antijen-antikor birleşmesi gerçekleşmekte, fakat aglütinasyon meydana gelmemektedir (85). STA testinde aglütinasyon vermeyen

antikorları tespit etmek (blokan antikorların etkisini engellemek) için Coombs testi uygulanır (64).

Coombs testinde STA testinde aglütinasyon vermeyen tüplerdeki serumlar, tuzlu su ile üç kez yıkanıp küçük tüplerde yeniden süspansiyon hazırlandıktan sonra (0.45 ml), her tüpün üzerine 1/10 oranında (0.05 ml) Coombs (anti-human immünoglobulin) serumu eklenir. Tekrar etüve kaldırılarak 24 saat sonra yeniden değerlendirilir (4, 81). STA testinde alınan pozitiflik oranı ile karşılaştırıldığında bu test sonucu pozitif sulandırım oranında STA testine göre 4 kat gibi bir artış gözlenirse test sonucu pozitif olarak değerlendirilir (64).

1.1.9.2.2. Hızlı Aglütinasyon Testleri

Bu testlerde bakterinin konsantrasyonu belli değildir. Alınan pozitif sonuçların STA testi ile doğrulanması gerekir (64).

– Lam Aglütinasyon Testleri

Rose-Bengal Testi: Oldukça yaygın olarak kullanılan ve sonuçları STA testi ile yüksek derecede korelasyon gösteren hızlı bir tarama testidir (84). Rose-Bengal boyası ile boyanan *B. abortus* S99 suşunun tamponlu tuzlu sudaki yoğun süspansiyonunun kullanıldığı bir lam aglütinasyon testidir (4, 63, 81). Sensitivitesi % 96-100 arasında değişir (82).

SPOT Testi: Özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testidir (3).

– **Mikroaglütinasyon Testi:** Boyalı *Brucella* antijenlerinin kullanıldığı, STA testine göre daha az antijen, daha az tüp dilüsyonu ve daha kısa inkübasyon gerektiren bir testtir (64).

– **Brucella Kart Testi:** Esas olarak hayvan serumlarını test etmek için hazırlanmış, tamponlanmış, boyanmış bakteri süspansiyonunun kullanıldığı makroskopik aglütinasyon testidir (84).

1.1.9.2.3. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Akut ve kronik bruselloz tanısında *Brucella* IgG, IgM, IgA antikorlarını kanda ve BOS'ta saptayabilen, hızlı, yüksek duyarlıklı ve özgül bir yöntemdir (64, 80, 86). STA testinden farklı olarak, immünglobulinlerin farklı sınıflarını ve titrelerini tayin etmek mümkündür (69).

Rutininde brusellozun ELISA ile tanısında çoğunlukla LPS antijen kullanılır. *B. abortus* S-LPS, *B. abortus* protein ekstratları, *B. melitensis* S-LPS ve nativ-hapten polisakkariti, *B. melitensis* dış membran proteinleri ve *B. canis* antijenik komponentleri çeşitli ELISA testleri için kullanılmaktadır (2, 84).

Yanlış pozitif ELISA sonuçları *B. abortus* polisakkariti ile bovine IgM'lerinin nonspesifik bağlanması sonucu ortaya çıkmaktadır. *Yersinia enterocolitica* O: 9 ile çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Son zamanlarda geliştirilen Competitive Enzyme Immunoassay (CELISA) yöntemi S-LPS'nin O-polisakkaritine karşı oluşan özgül M antikorlarının aranması esasına dayanan bir testtir. M antikorları çapraz reaksiyon veren antikorlarla yarışır. CELISA'nın özgüllüğü % 96.5-100, duyarlılığı ise % 94.8-100 arasında bulunmuştur (87).

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ile IgG, IgM ve IgA antikorlarının saptanması nörobruselloz tanısı için güvenilir bir yöntemdir (63).

Antikor subgruplarının saptanması yanı sıra, fazla sayıda örneğin çok kısa sürede değerlendirilebilmesi ve antijen modifikasyonları ile çapraz reaksiyon riskinin en aza indirilmesi gibi avantajları da vardır. Kitle taramalarında ve brusellozun serolojik tanısında seçilebilecek bir yöntem olarak pek çok çalışmada önerilmektedir (80).

1.1.9.2.4. İmmunocapture Aglütinasyon Testi (Brucellacapt Testi)

Brucellacapt testi "sandwich ELISA" metoduna dayalı immunocapture aglütinasyon testi olup, antijen antikor birleşmesini gösterir. Kuyucuklarda gerçekleşen ve Coombs antiserumu ile yapılan *Brucella* aglütinasyon testidir. Bu yöntemde, kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. İncelenen serumda *Brucella* antikorları yoksa antijenler duvara bağlanmadan dibe çökerek mavi nokta şeklinde görülür ve negatif olarak değerlendirilir. Kuyucuğun iç yüzeyine yapışık homojen mavi görüntü ise pozitif olarak değerlendirilir. Test *Brucella*'ya karşı oluşan üç antikoru, dolayısıyla da blokan antikorları tespit edebilmektedir. Sensitivite ve spesifitesi Coombs testi ile iyi korelasyon gösterir (88, 89).

1.1.9.2.5. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

Kompleman fiksasyon testi en sensitif ve en spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul

edilmektedir. KFT, STA testi sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon döneminde, aşılmalarda, brusellozun ileri evrelerinde ya da kronik hastalıkta predominant olan IgG antikorlarının tanısında önemli olmaktadır. Fakat antikomplementer aktivitenin ortaya çıkması, kompleman gibi kararsız reaktiflerin kullanılması, hastalığın başlangıç dönemlerinde kompleman fiksasyonuna yanıtın tespit edilmesindeki yetersizlik ve teknik gereksinimler gerektirmesi gibi dezavantajları vardır (63, 64).

1.1.9.2.6. Radioimmunoassay (RIA)

İmmunoglobulin tiplerini ayrı ayrı tespit edebilen ve akut-kronik infeksiyon ayrımında yararlı olan, duyarlılığı çok yüksek bir yöntemdir (84). RIA kompleks ve zahmetli olması ve radyasyon tehlikesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (86).

1.1.9.2.7. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFA)

Diğer serolojik test sonuçları ile IFA arasında korelasyon bildirilmiştir (84). Farklı antikor sınıflarının ayrımını yapabilir, başka avantajı yoktur (82).

1.1.9.2.8. *Brucella* Dipstick Testi

Brucella spesifik IgM antikorlarının araştırılması için geliştirilmiştir. Bu testin sensitivitesi hastalığın ortaya çıkışından iki hafta sonra alınan serumlarda %89, spesifitesi %98.6 olarak saptanmıştır (90). Uygun laboratuvar şartları olmayan yerlerde ve kırsal bölgede hızlı tanı testi olarak kullanılabilir (91).

1.1.9.2.9. Floresan Polarizasyon Deneyi (FPD)

Bu deneyin esası florokrom ile işaretli çözelti içindeki az miktardaki bir çözünür antijen ile antikoruyla kompleks oluşturmuş antijen molekülü arasında rotasyonel farklılıklara dayanmaktadır. FPD'nin sığır, domuz, koyun, keçi ve bizon gibi hayvanların brusellozunun serolojik tanısında uygun olduğu kabul edilmektedir (64).

1.1.9.2.10. Deri Testleri

Brusellozun allerjik tanısında en sık kullanılan test "Brucellergen" deri testidir. Brucellergen bir nükleoprotein kompleksi olup deri içine injekte edildikten

sonra 24 saat içinde injeksiyon yerinde kızarıklık, ödem ve sertlik meydana gelmesi durumunda kişinin *Brucella* bakterilerine karşı aşırı duyarlı olduğuna karar verilir. Negatif sonuç vermesi bruselloz tanısından uzaklaştırmaz (3). Testte kullanılan antijenlerin lipopolisakkarit içermemesi gerekir. Aksi halde diğer gram negatif bakteri infeksiyonlarında çapraz reaksiyonlar alınması nedeniyle testin tanısal değeri olmaz (64).

1.1.9.3. Bruselloz Tanısında Diğer Testler

Kan Sayımı: Lökosit sayısı normal olmakla birlikte, bazen lökopeni, bazen de lökositoz saptanabilir. Hastanın lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz saptanabilir. Bazı kronik vakalarda anemi, trombositopeni de görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır (4, 63).

İdrar İncelemesi: Normaldir veya hastanın ateşli olduğu dönemde febril albuminüri bulunabilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman; idrar dansitesi düşebilir, proteinüri belirginleşir, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendir görülebilir (4, 63).

Artrosentez: Septik artritten ayırt etme amacı ile yapılır. Mononükleer hücrelerin hakim olduğu düşük hücre sayılı eksudatif bir sıvı vardır (63).

Elektrokardiyografi: Endokardit tanısında yardımcı olabilir (63).

Beyin Omurilik Sıvısı incelemeleri: Menenjit şüphesi varsa BOS incelenir. BOS'ta daha çok lenfositlerin hakim olduğu pleositoz, protein artışı, normal veya düşük glukoz bulguları vardır. BOS kültürleri %50'den azında pozitif sonuç verir. Antikorların BOS'ta saptanması tanıya yardımcı olur. ELISA özellikle kronik santral sinir sistemi infeksiyonlarında seçilmesi gereken serolojik testtir (4, 63).

1.1.10. Tedavi

Brusellozda antimikrobiyal tedavi, semptomları hafifletir, hastalık süresini kısaltır ve komplikasyon ve relapsların gelişmesini önler (5).

Brucella türlerinin hücre içinde yaşaması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide problem oluşturmaktadır. İn vitro çalışmalarda bir çok antibiyotiğin *Brucella* suşlarına etkili olduğu gösterilmesine karşın, bu bakterilerin makrofaj ve retikuloendotelial sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle tedavide sorunlar yaşanmaktadır (8, 92). Bu nedenle verilen antibiyotiğin mutlaka

makrofajlar içine girebilmesi, özellikle de intralizozomal düşük pH'da inaktive olmaması ve tercihen bakterisid etkili olması gerekir (2, 93). Tedavide başarı, ilaçların kombinasyonlar şeklinde kullanılmasına ve tedavi süresinin uzun olmasına bağlıdır (2).

Tetrasiklinler, rifampisin, TMP-SXT, aminoglikozidler, kinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinler tedavide en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir (5, 92). İn vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler tedavide etkisizdirler (94).

Tetrasiklinler, *Brucella* türlerine karşı in vitro etkinliği en yüksek olan ilaçlardır. Minimal İnhibitör Konsantrasyon değerinin düşük olması, aktivitelerinin yüksek olması ve hücre içine penetrasyonlarının çok iyi olması sebebiyle tedavide ilk seçilecek antibiyotiklerdir. Doksisisiklin, tetrasiklinler içerisinde yağda çözünürlüğünün fazla olması, lökositler içine daha fazla nüfuz edebilmesi, günde iki doz kullanım kolaylığı ve kan-beyin bariyerini en iyi geçebilen tetrasiklin grubu olması sebebiyle tercih edilmektedir (95, 96). Gebelerde ve dişlerde kalıcı sarı lekelenmelere yol açması nedeniyle sekiz yaşın altındaki çocuklarda kullanılmazlar (94).

Rifampisin yüksek in vitro etkinliği, lökosit ve makrofajlara girişinin iyi olması ve dokulara iyi dağılması nedeniyle brusellozun kombinasyon tedavisinde iyi bir seçenektir (97).

Brusellozda tedavi, DSÖ'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik kullanımı şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımının tedavi başarısızlığına yol açma nedenleri; hızlı direnç gelişimi ve bakterinin intrasellüler olarak çoğalabilmesi nedeniyle yetersiz kalarak relapsa neden olmasıdır (4).

Dünya Sağlık Örgütü'nün en son önerdiği tedavi rejimi, en az altı hafta süreyle doksisisiklin (200 mg/gün) ve rifampisin (600-900 mg/gün) kombinasyonudur. Alternatif olarak, streptomisin (1 g/gün, intramüsküler, 14 gün süreyle) ve doksisisiklin (200 mg/gün, 6 hafta süreyle) veya tetrasiklin (2 g/gün, 4 eşit dozda, 6 hafta süreyle) kombinasyonu önerilmektedir (1, 4).

Spondilitli hastalarda doksisisiklin/streptomisin kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (1, 4).

Streptomisine bağlı ototoksisite ve rifampisine bağlı hepatotoksisite açısından hastaların yakından takibi gereklidir (4).

Sekiz yaşın üzerindeki çocuklarda; üç hafta süre ile oral doksisisiklin (5 mg/kg/gün) veya oksitetrasikline (30 mg/kg/gün) ek olarak ilk beş gün gentamisin (5 mg/kg/gün) nerilmektedir. Sekiz yaşın altındaki ocuklarda; TMP-SXT üç hafta süreyle + gentamisin ilk beş gün verilmesi önerilir (4).

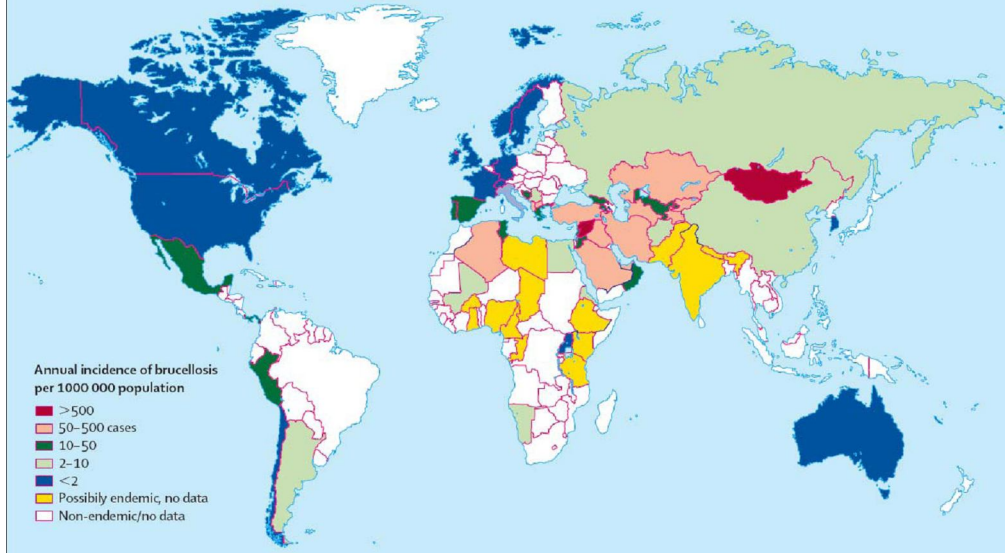
Tetrasiklini tolere edemeyen kişilerde, gebelerde veya emziren annelerde TMP/SXT + rifampisin veya TMP/SXT + gentamisin kombinasyonları uygulanabilir (1, 4).

Menenjit ve endokardit gibi komplikasyonların tedavisinde kullanılacak rejimler konusunda görüş birliği yoktur. Çoğu araştırmacı, içerisinde doksisisiklinin bulunduğu ikili veya l kombinasyonların uzun süre kullanılmasını önermektedir. Doksisisiklin kan-beyin bariyerini diğer tetrasiklinlere göre daha iyi geçer ve TMP/SXT veya rifampisin ile beraber *Brucella* menenjiti veya endokarditinde kullanılabilir. Nörobruselloz tedavisinde ayrıca, in vitro duyarlılığı saptanarak, BOS'a iyi geçebilen nc kuşak sefalosporinler tedaviye eklenebilir (83).

1.1.11. Epidemiyoloji

Bruselloz, en sık görülen zoonotik hastalıklardan birisi olup, hemen tüm infeksiyonlarda hayvanlardan doğrudan ya da dolaylı olarak insanlara geçiş söz konusudur. Ekonomik kayıpların yanı sıra insan sağlığını etkilemesi nedeniyle hem dünya ülkeleri, hem de ülkemizde salgın hayvan hastalıkları ile mücadelede ilk sıralarda yer almaktadır (1, 6, 98).

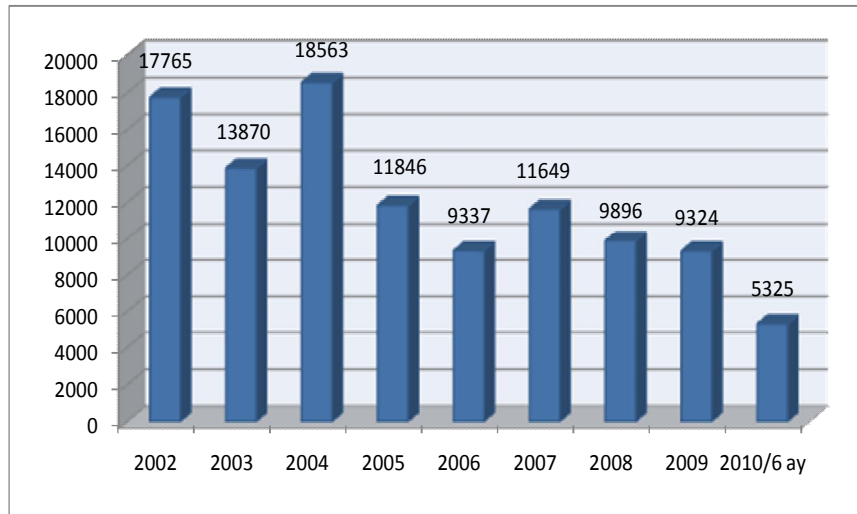
Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte, Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye ve Kuzey Afrika lkelerinin yer aldığı Akdeniz havzası ile Arap Yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Afrika'da hiperendemiktir. İngiltere, Kuzey Avrupa lkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir. Dünyada yıllık 500,000 yeni bruselloz olgusu bildirilmektedir (5, 10, 99, 100). Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 1'de görülmektedir (100).



Şekil 1. Dünyada insan brusellozu insidansı (100).

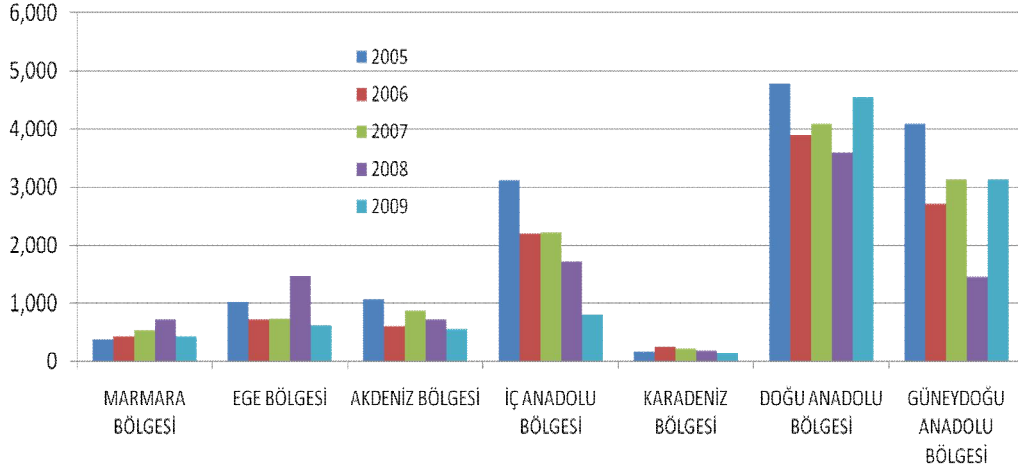
Bruselloz Türkiye’de endemik olarak görülmekte olup, 2009 yılında bildirilen olgu sayısı 9324’tür (101). Bildirimlerin hala yeterli düzeyde olmamasından dolayı, gerçek bruselloz prevalansının sanıldığından daha yüksek olduğu düşünülmektedir (6).

Ülkemizde bruselloz, morbiditesi oldukça yüksek olmasına rağmen mortalitesi çok düşük bir infeksiyon hastalığıdır (3, 4). Şekil 2’de Türkiye’de 2002-2010 yılları arasında bildirilen bruselloz vakalarının yıllara göre dağılımı görülmektedir (101).



Şekil 2. Türkiye’de bruselloz vakalarının yıllara göre dağılımı

Bruselloz ağırlıklı olarak, Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesi'nde görülmekle birlikte, hemen her bölgeden vaka bildirimleri yapılmaktadır (101). Türkiye'de 2005-2009 yılları arasındaki bruselloz vakalarının bölgelere ve yıllara göre dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir (101).



Şekil 3. Türkiye'de bruselloz vakalarının bölgelere ve yıllara göre dağılımı (101).

Şekil 4'te ülkemizde 2009 yılında görülen bruselloz vakalarının illere göre dağılımı gösterilmektedir (101).

2009 YILI BRUSELLOZ VAKALARI



Şekil 4. Ülkemizde 2009 yılında bildirilen bruselloz vakalarının illere göre dağılımı (101).

Türkiye’de bruselloz epidemiyolojisi konusundaki en kapsamlı çalışma 1984-87 yıllarında yapılmıştır. Yaklaşık 70,000 serum örneğinin incelendiği bu çok merkezli çalışmada seropozitiflik oranının normal popülasyonda %1,8, riskli gruplarda ise %6 olarak saptandığı bildirilmiştir (102).

Bruselloz, hayvanlardan ve ürünlerinden bulaşan bir hastalık olma özelliği nedeniyle bekleneyeceği gibi Türkiye’de de özellikle hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı kırsal bölgelerde daha sıklıkla görülmektedir. Kırsal kesimde daha çok *B. melitensis* infeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* infeksiyonuna rastlanır (4, 6). Tüm dünyada olduğu gibi insan brusellozunun ülkemizde de en sık nedeni *B. melitensis*’tir. Ülkemizde *B. canis*’e bağlı olgular daha çok köpeklerle mesleki olarak ilgilenenlerde görülmüştür. Ulaşılabilen yayınlara göre Türkiye’de *B. suis*’e bağlı olguya rastlanmamıştır (4-6, 29, 103, 104).

İnsanlara bulaş yolları; infekte hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması, sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması veya konjunktivaya inokulasyonu ve bakterilerin havadaki partiküllerle beraber inhalasyonu şeklindedir. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok temas ve inhalasyon yolu ile bulaşın ön planda olduğu görülmektedir (2, 5, 99).

Genelde çiğ tüketilmediğinden ve kas dokusunda bakteri sayısı az olduğundan, et ürünleri nadiren infeksiyon kaynağı olmaktadır (5, 105). İnsandan insana bulaş çok nadirdir, literatürde cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular bildirilmiştir (4, 5, 106). Ayrıca, kan transfüzyonları ve kemik iliği transplantları bulaş kaynağı olabilirler. Bu yüzden hastalığın endemik olduğu bölgelerde donörlerin bruselloz yönünden sorgulanmaları gerekir (5, 107, 108). Olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (109, 110).

Ülkemizde bruselloz için temel bulaş kaynağı peynir ve krema yağlar gibi süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir; çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ilave edilen maya (yoğurt) sütü asidifiye eder (4, 6).

Bakteri infekte hayvanların et, süt, idrar gibi vücut sıvılarında ve gebelik materyalinde bulunur. Bu nedenle hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler, mezbaha işçileri ve laboratuvar çalışanları mesleki risk altındadır (2, 4, 5). Toplumun değişik

kesimlerinden yapılmış olan seroepidemiolojik çalışmalarda; kasap, besiciler, mezbaha ve mandıra çalışanları gibi riskli kesimlerde %8.6-25, risk grubunda olmayanlarda ise %0-8 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (111-116).

Türkiye’de hastalık yılın tüm aylarında görülebilmekle birlikte genelde koyunların yavrulama dönemleri ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında sıklığı artmaktadır (3, 4, 117, 118).

Ülkemizde hastalık genç ve orta yaşlı erişkinleri daha yüksek oranda tutsa da, her yaş ve cinste olgular görülmektedir. Türkiye’de bruselloz tanısı olan olguların %50-60’ının 20-50 yaş arasında olduğu görülmektedirken, çocuklar hastaların %10-15’ini, 65 yaş üzeri olgular %10’unu oluşturmaktadır (4, 6, 40, 103, 119-122). Özellikle ülkemiz gibi endemik ülkelerde bruselloz, üretken yaş grubunu etkileyerek önemli morbidite ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır (6).

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde, mesleki risk nedeniyle hastalığın erkeklerde daha yaygın olmasına karşın endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir. Ülkemizde de bildirilen olgu serilerinde cinsiyet açısından büyük farklara rastlanmamaktadır (67, 117).

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde aile içi salgınlar da görülebilmektedir (5, 123, 124). Bu nedenle bruselloz tanısı alan hastanın aile üyelerinin klinik ve serolojik olarak incelenmesi, olası diğer olguların da erken tanı ve sağaltımlarının yapılabilmesi açısından önemli bir uygulama olup, Türkiye gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde özellikle ihmal edilmemesi gereken bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir (6).

Her yıl binlerce insan hastalığa yakalanmakta ve hastalık insanlarda fizik yetersizliğe ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Bruselloz hayvanlarda ise hayat boyu devam eden kronik enfeksiyona neden olarak, süt veriminin azalmasına ve hayvan düşükleri ile ekonomik kayba da yol açar. Etken sıklıkla hayvanın üreme organlarına yerleşerek düşük ve steriliteye yol açmaktadır (4).

Brucella’nın inhalasyon yoluyla bulaşma potansiyeline sahip olması nedeniyle biyolojik silah olabilme özelliği vardır. Bu nedenle *Brucella* türleri ‘Centers for Disease Control and Prevention’ tarafından Kategori B ‘Seçilmiş Biyolojik Ajanlar’ olarak kabul edilir (2, 5, 125).

Bruselloz ülkemizde hem hayvanlarda hem de insanlarda ihbarı zorunlu bir hastalıktır. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün yayınladığı Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi'ne göre, bruselloz 'A Grubu Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar' arasında yer alır (126).

1.1.12. Korunma ve Kontrol

İnsan brusellozu, infekte hayvanlarla doğrudan ya da dolaylı temas ile bulaşır. Henüz insanlarda kullanılan etkin ve güvenilir bir aşısı olmadığından, insanlarda brusellozun önlenmesi ve kontrolü ancak hayvanlarda infeksiyonun kontrol ve eradikasyonuna bağlıdır. Bu amaçla, genç keçi ve koyunların *B. melitensis* canlı attenüe Rev 1 suşu ile, sığırların ise *B. abortus* S19 suşu ile aşılması önem taşır. Hayvanlarda brusellozun eradikasyonu uzun bir süreç alacağından, halkın hastalık ve bulaş yolları konusunda bilinçlendirilmesi, hayvan kesim ve süt işleme merkezlerinin bruselloz yönünden düzenli aralıklarla taranması, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek tüketiminin sağlanması bruselloz prevalansını önemli ölçüde azaltacaktır (4, 6).

Ülkemizde 1983 yılında yürürlüğe konan ve 26 yıl sürmesi planlanan bruselloz kontrol ve eradikasyon programında aşılama uygulama oranlarının istenilen düzeyde olmamasından dolayı, bu kontrol programının etkin yürütülemediği sonucuna varılmıştır (6, 127).

Özellikle hastalığın kırsal kesimde fazla görülmesi, hastaların öncelikle birinci basamak sağlık kurumlarına başvuruyor olmaları nedeniyle pratisyen hekimlerin bruselloz konusundaki bilgilerinin yenilenmesi, standart tanı-sağaltım şemaları oluşturularak periyodik eğitimlerin yürütülmesi gerekmektedir (6).

Hayvan bakıcıları, mezbaha çalışanları, et ve süt sanayinde çalışanlar, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanları bruselloz açısından risk taşırlar. Bu meslek grupları brusellozun bulaşma yolları ve alınması gereken korunma önlemleri hakkında periyodik olarak bilgilendirilmelidir (101).

Prevalans çalışmaları ve Sağlık Bakanlığı verileri karşılaştırıldığında hastalık bildirimlerinin tüm olguları kapsamadığı görülmektedir. Bildirim sistemi daha iyi

sonuçlar verinceye dek ülkenin gerçek verilerine ulaşmak amacıyla çok merkezli prevalans belirleme çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır (6).

Ülkemizde farklı bölgelerde, insan ve hayvanlardaki brusellozun prevalansını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Riskli meslek gruplarında da bruselloz prevalans çalışmalarının yapılması hayvanlarla direkt temas zincirinin kırılması ve mesleksiel önlemlerin gerekliliğinin önemini vurgulamak açısından faydalı olacaktır. Bu alışma; halk sağlığı ve hayvan endüstrisi yönünden büyük önemi olan brusellozun, Elaziğ bölgesinde risk gruplarındaki seroprevalansını ortaya koymak ve Türkiye’de brusellozun sıklığını yansıtabilcek bilgilere katkıda bulunmak amacıyla yapılmıştır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için öncelikle Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Araştırma Haziran 2009 ile Haziran 2010 tarihleri arasında Elazığ ili merkez ve köylerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya riskli meslek grubu olarak, hayvancılıkla uğraşan 72 kişi, süt ve süt ürünleriyle uğraşan 53 kişi, kasap olarak 40 kişi, mezbaha çalışanı 49 kişi, veteriner hekim ve yardımcı personeli 78 kişi, laboratuvar çalışanı 78 kişi ve kontrol grubu olarak bu meslek gruplarında olmayan 50 kişi olmak üzere toplam 420 kişi dahil edildi.

Gerek köylerde, gerek özel ve devlet kurumlarında çalışan kişiler araştırma hakkında aydınlatıldılar ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerin gönüllü olduklarına dair yazılı onayları alındı (Ek-1). Çalışmaya alınan gönüllülerin yaş, cinsiyet, meslekte kaç yıldır çalıştıkları, hayvancılıkla uğraşma öyküleri, taze peynir yeme alışkanlıkları, kendilerinde ve ailelerinde bruselloz öyküleri ve brusellozu düşündüren ateş, gece terlemeleri, halsizlik, artralji, myalji, baş ve bel ağrısı gibi semptomların olup olmadığı sorgulandı (Ek-2). Hem çalışmayı kabul eden kişilere kan alınmadan önce, hem de çalışmaya katılmayı kabul etmeyen kişilere bruselloz hakkında bilgi verildi ve konu ile ilgili soruları cevaplandırıldı.

2.1. Gereç

2.1.1. Antijenler

a. Rose-Bengal antijeni: Rose-Bengal boyası ile boyanan *B. abortus* S99 bakterilerinin pH 3.6'da tamponlanmış inaktive edilmiş standart süspansiyonlarıdır [Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RSHM), Ankara, Türkiye].

b. Standardize edilmiş antijen: *B. melitensis*'in inaktive edilmiş süspansiyonu kullanıldı (RSHM, Ankara, Türkiye).

2.1.2. Kontrol Serumları

Aglütinasyon testleri için negatif ve pozitif kontrol serumları kullanıldı (RSHM, Ankara, Türkiye).

2.1.3. Diğer Gereçler

a. Enjektörler

Gönüllülerden kan almak için 5 ml lik steril plastik enjektörler kullanıldı.

b. Kapaklı-jelli kan alma tüpleri

Kan örneklerinin muhafazası için steril jelli kan alma tüpleri kullanıldı.

c. Santrifüj cihazı

Kan örneklerinden serumları elde etmek için 4000 rpm/dk hızda 5 dk süre ile kullanıldı (Hettich, Germany).

d. Ben Mari cihazı

Hasta serumlarını inaktive etmek için 56°C'de 30 dk kullanıldı (Memmert, Germany).

e. Beyaz fayans

f. Kürdan

g. Plastik tüp sporları

h. Tüpler

Standart tüp aglütinasyon testi için 13x100 mm lik steril cam tüpler kullanıldı.

ı. Serum fizyolojik (SF)

i. Otomatik pipet

20-200 µl ve 100-1000 µl'lik pipetler (Introlab) ve pipet uçları kullanıldı.

j. Etüv

Standart tüp aglütinasyon testinde çalışılan serum dilüsyonlarının inkübasyonu için kullanıldı (Memmert, Germany).

2.2. Yöntem

Brucella serum antikor düzeylerini değerlendirmek amacıyla çalışmaya katılan tüm gönüllülerden uygun koşullarda 5 cc venöz kan örneği alınarak kapaklı-jelli steril tüplere konuldu. Alınan kan örnekleri, aynı gün Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, 4000 rpm/dakika hız ile 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı. Serumlar çalışılmadan önce oda ısısında bekletilerek çözünmeleri sağlandı ve daha sonra 56°C'de su banyosunda 30 dakika süre ile inaktive edildi.

Tüm gönüllülerin serumlarına önce Rose-Bengal lam aglütinasyon testi, daha sonra Rose-Bengal lam aglütinasyon testi sonucunun pozitif olup olmasına bakılmaksızın STA testi uygulandı.

2.2.1. Rose-Bengal Lam Aglutinasyon Testi

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. Aglutinasyon 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.

2.2.2. Standart Tüp Aglutinasyon 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 birkaç kez emilip bırakılarak karıştırıldıktan sonra ilk tüplerden 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 dilüsyonlar elde edildi. Tüpler çalkalanarak karıştırıldı ve 37° C’de 24-48 saat inkübe edildi.

İnkübasyondan sonra tüplerin bulunduğu sporlar çalkalanmadan, dikkatlice hareket ettirilerek uygun ışıkta gözle aglutinasyon varlığı değerlendirildi.

Makroskopik olarak aglutinasyon olup olmadığının değerlendirilmesinde, üstteki sıvının berrak olduğu ve çöküntü gözle görüldüğü durumlarda aglutinasyon olduğu kabul edilip sonuçlar “pozitif” olarak değerlendirildi. Tüplerin hafif veya orta

derecede bulanık olduğu ve çöküntü gözlenmediği veya tipik bir anafor olduğu 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 tübün dilüsyonu, yani en yüksek titre test sonucu olarak kaydedildi. STA testi sonucunda 1/20 ve üzerindeki titre sonuçları seropozitivite açısından anlamlı kabul edildi.

2.2.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen tüm verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. Gruplandırılmış değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student’s T Testi uygulandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya riskli meslek ve kontrol gruplarından 15-80 yaş arasında olmak üzere toplam 420 kişi dahil edildi. Risk gruplarındaki 370 kişinin 117'si (%31.6) kadın, 253'ü (%68.4) erkekti. Yaş ortalamaları kadınlarda 36.6 ± 13.3 , erkeklerde 36.5 ± 13.7 idi. Kontrol grubundaki 50 kişinin 21'i (%42) kadın, 29'u (%58) erkekti ve yaş ortalamaları kadınlarda 33.7 ± 10.6 , erkeklerde 30.7 ± 7.9 'du. Çalışmaya alınan toplam 420 kişinin cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan bireylerin cinsiyet ve yaş dağılımı

Meslek grubu	Sayı (%)	Cinsiyet	15-20 yaş	21-30 yaş	31-40 yaş	41-50 yaş	51-60 yaş	61-70 yaş	71-80 yaş	Toplam n (%)
Hayvancılıkla uğraşan	72 (19.5)	K*	4	5	11	5	8	8	0	41(11.1)
		E**	1	6	6	6	4	3	5	31 (8.4)
Süt ürünüyle uğraşan	53 (14.3)	K	2	6	6	4	4	0	0	22 (6)
		E	6	5	4	7	6	1	2	31 (8.4)
Kasap	40 (10.8)	K	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
		E	0	8	19	11	1	0	1	40(10.8)
Mezbaha çalışanı	49 (13.2)	K	1	5	1	0	0	0	0	7 (1.9)
		E	8	18	8	4	4	0	0	42(11.3)
Veteriner	78 (21.1)	K	0	16	2	2	0	0	0	20 (5.4)
		E	0	44	2	7	5	0	0	58(15.6)
Laboratuvar çalışanı	78 (21.1)	K	0	12	10	5	0	0	0	27 (7.3)
		E	1	8	21	16	5	0	0	51(13.8)
Toplam n (%)	370 (100)		23 (6.2)	133 (36)	90 (24.3)	67 (18.1)	37 (10)	12 (3.2)	8 (2.2)	
Kontrol	50 (100)	K	3	6	7	4	1	0	0	21 (42)
		E	2	15	9	2	1	0	0	29 (58)

*K: Kadın **E: Erkek

Riskli gruplar olarak çalışmaya dahil edilen 370 kişinin 15'inde (%4) Rose-Bengal testi pozitif olarak değerlendirilirken, kontrol grubundaki 50 kişinin hiçbirinde pozitif bulunmadı. Risk gruplarındaki 370 kişinin 54'ünde (%14.6) *Brucella* STA testi pozitifliği saptanırken, kontrol grubundaki 50 kişinin 3'ünde (%6)

pozitiflik saptandı. Tüm riskli meslek grupları ile kontrol grubu STA pozitifliği açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Standart tüp aglütinasyon testi sonuçlarında, 1/20 ve 1/40 titrelerinde seropozitiflik oranı daha yüksek olarak gözlemlendi (Tablo 3). Çalışmaya katılan 370 bireyin sadece 3'ünde 1/160 ve üzeri titrede pozitiflik saptandı. Çalışmaya alınan kişilerin RB ve STA testi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan tüm grupların RB ve STA testi sonuçları

Meslek	n	RB pozitif			*STA 1/80	Titreleri		Toplam n (%)
		olgular n (%)	1/20	1/40		1/160	1/320	
Hayvancılıkla uğraşan	72	5 (7)	9	11	2	1	–	23 (32)
Süt ürünleri ile uğraşan	53	1 (1.9)	5	2	–	–	1	8 (15.1)
Kasap	40	1 (2.5)	–	1	1	–	–	2 (5)
Mezbaha çalışanı	49	3 (6.1)	–	3	–	–	–	3 (6.1)
Veteriner	78	1 (1.3)	5	5	1	1	–	12 (15.4)
Laboratuvar çalışanı	78	4 (5.1)	–	5	1	–	–	6 (7.7)
Toplam n (%)	370	15 (4)	19 (5.1)	27 (7.3)	5 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	
TOPLAM STA POZİTİF OLGULAR:			54 (14.6)					
Kontrol	50	–	2	1	–	–	–	3 (6)

*1/640 ve 1/1280 titrelerinde pozitiflik bulunmamıştır.

Ayrıca, her meslek grubu ile kontrol grubunun ayrı ayrı karşılaştırılmasının istatistiksel analizleri yapıldı. Yapılan analizler sonucunda hayvancılıkla uğraşanlarda 23 (%32) kişide seropozitiflik saptanırken, kontrol grubunda 3 (%6) kişide seropozitiflik gözlemlendi ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, hayvancılıkla uğraşanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0.001$). Buna karşılık, diğer meslek grupları ile kontrol grubunun ayrı ayrı karşılaştırılmaları

sonucunda aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Yine de, süt ve süt ürünleri ile uğraşanlar ve veterinerlerde seroprevalans, kasap, mezbaha çalışanı ve laboratuvar çalışanlarına oranla daha yüksek olarak belirlendi. Riskli meslek gruplarının kontrol grubu ile STA pozitifliği açısından karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Riskli meslek gruplarının kontrol grubu ile seropozitiflik açısından karşılaştırılması

Meslek grupları	SEROPOZİTİF		SERONEGATİF	Toplam n	P
	n (%)	n (%)			
Hayvancılıkla uğraşan	23 (32)	49 (68)	72	= 0.001	
Süt ürünleri ile uğraşan	8 (15.1)	45 (84.9)	53	> 0.05	
Kasap	2 (5)	38 (95)	40	> 0.05	
Mezbaha çalışanı	3 (6.1)	46 (93.9)	49	> 0.05	
Veteriner	12 (15.4)	66 (84.6)	78	> 0.05	
Laboratuvar çalışanı	6 (7.7)	72 (92.3)	78	> 0.05	
Kontrol	3 (6)	47 (94)	50		

Riskli meslek gruplarında çalışanlarda 15 kişide Rose-Bengal testi, 54 kişide ise STA testi 1/20 ve üzeri titrelerde pozitif olarak değerlendirildi. Rose-Bengal testi pozitif bulunan 15 kişinin hepsinde STA testinde 1/40 ve üzerindeki titrelerde olmak üzere pozitiflik saptandı (Tablo 3). Risk gruplarında Rose-Bengal Testi ile STA testi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Riskli gruplarda RB testi ve STA testi sonuçlarının karşılaştırılması

		Standart Tüp Aglütinasyon Testi		Toplam n (%)
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
Rose-Bengal Testi	Pozitif	15 (100)	0 (0)	15 (100)
	Negatif	39 (11)	316 (89)	355 (100)
Toplam n (%)		54 (14.6)	316 (85.4)	370 (100)

Standart tüp aglütinasyon testi negatif olan 316 kişinin yaş ortalaması 36.46 ± 13.7 iken, STA testi pozitif olan 54 kişinin yaş ortalaması ise 36.78 ± 12.6 bulundu. İstatistiksel olarak yaş ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen ($p > 0.05$), en yüksek seropozitiflik 21-30 (%33.3) ve 31-40 (%26) yaşları arasındaydı. Seropozitif olguların yaş dağılımları Tablo 6’da gösterilmiştir. Mevcut meslekteki yıl ortalamaları STA testi negatif olanlarda 13.58 ± 13.5 iken, STA testi pozitif olanlarda 15.85 ± 12.9 bulundu ve aradaki fark seropozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6. Seropozitif olguların yaş dağılımları

Meslek	Seropozitif olgular							Toplam n (%)
	15-20 yaş	21-30 yaş	31-40 yaş	41-50 yaş	51-60 yaş	61-70 yaş	71-80 yaş	
Hayvancılıkla uğraşan	0	8	9	3	1	1	1	23 (32)
Süt ürünleri ile uğraşan	3	0	1	3	1	0	0	8 (15.1)
Kasap	0	0	1	1	0	0	0	2 (5)
Mezbaha çalışanı	0	0	1	1	1	0	0	3 (6.1)
Veteriner	0	7	1	2	2	0	0	12 (15.4)
Laboratuvar çalışanı	0	3	1	1	1	0	0	6 (7.7)
Toplam n (%)	3 (5.6)	18 (33.3)	14 (26)	11 (20.4)	6 (11.1)	1 (1.8)	1 (1.8)	54 (100)

Çalışmaya alınan riskli gruplardan 117 kadının 24’ünde (%20.5), 253 erkeğin ise 30’unda (%11.9) seropozitiflik saptandı. Kadın cinsiyet erkek cinsiyete oranla seropozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.042$). Riskli gruplarda cinsiyetlere göre seropozitiflik oranları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Riskli gruplarda cinsiyete göre seropozitiflik oranları

Cinsiyet	SEROPOZİTİF		SERONEGATİF		Toplam n
	n	%	n	%	
Kadın	24	20.5	93	79.5	117
Erkek	30	11.9	223	88.1	253
Toplam	54	14.6	316	85.4	370

Riskli gruplarda ailesinde bruselloz öyküsü olanların %20'sinde seropozitiflik saptanırken, ailesinde bruselloz öyküsü olmayanların %14.1'inde seropozitiflik saptandı. Ailede bruselloz öyküsünün olması STA testi pozitifliği açısından anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Riskli gruplarda ailesinde bruselloz öyküsü olanlarda seropozitiflik oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Riskli gruplarda ailesinde bruselloz öyküsü olanlarda seropozitiflik oranları

Meslek grupları	n	Ailede bruselloz öyküsü	
		var n	yok n
Hayvancılıkla uğraşan	72	7	65
Süt ürünleri ile uğraşan	53	9	44
Kasap	40	3	37
Mezbaha çalışanı	49	0	49
Veteriner	78	5	73
Laboratuvar çalışanı	78	6	72
Toplam	370	30	340
Seropozitif n (%)	54 (14.6)	6 (20)	48 (14.1)
Seronegatif n (%)	316 (85.4)	24 (80)	292 (85.9)

Taze peynir tüketenlerde seropozitiflik %17.1 oranında bulunurken, tüketmeyenlerde %12.8 oranında bulundu. Taze peynir tüketme alışkanlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Riskli gruplarda taze peynir yeme alışkanlığı olanlarda seropozitiflik oranları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Riskli gruplarda taze peynir tüketimi olanlarda seropozitiflik oranları

Meslek grupları	n	Taze peynir yeme öyküsü	
		var n	yok n
Hayvancılıkla uğraşan	72	49	23
Süt ürünleri ile uğraşan	53	29	24
Kasap	40	13	27
Mezbaha çalışanı	49	20	29
Veteriner	78	29	49
Laboratuvar çalışanı	78	12	66
Toplam	370	152	218
Seropozitif n (%)	54 (14.6)	26 (17.1)	28 (12.8)
Seronegatif n (%)	316 (85.4)	126 (82.9)	190 (87.2)

Tüm meslek grupları içerisinde köy bağlantısının olması (%20.1), olmamasına (%8.8) göre seropozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.002$). Riskli gruplarda köy bağlantısı olan kişilerde seropozitiflik oranları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Riskli gruplarda köy bağlantısı olanlarda seropozitiflik oranları

Meslek grupları	n	Köy bağlantısı	
		var n	yok n
Hayvancılıkla uğraşan	72	70	2
Süt ürünleri ile uğraşan	53	51	2
Kasap	40	11	29
Mezbaha çalışanı	49	10	39
Veteriner	78	24	54
Laboratuvar çalışanı	78	23	55
Toplam	370	189	181
Seropozitif n (%)	54 (14.6)	38 (20.1)	16 (8.8)
Seronegatif n (%)	316 (85.4)	151 (79.9)	165 (91.2)

Riskli gruplarda çalışanlarda brusellozu düşündüren semptomlara göre değerlendirildiğinde, gece terlemesi, halsizlik, artralji ve myalji olması seropozitiflik

açısından anlamlı bulunurken (sırası ile $p = 0.016$, $p = 0.010$, $p = 0.020$, $p < 0.001$), ateş, bel ağrısı ve baş ağrısı anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Semptomlara göre seropozitiflik oranları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Semptomlara göre seropozitiflik oranları

SEMPTOMLAR		SEROPOZİTİF		SERONEGATİF		TOPLAM	p
		n	%	n	%		
Ateş	var	6	28.6	15	71.4	21	> 0.05
	yok	48	13.8	301	86.2	349	
Gece terlemesi	var	11	28.9	27	71.1	38	= 0.016
	yok	43	13.0	289	87.0	332	
Halsizlik	var	17	25.4	50	74.6	67	= 0.010
	yok	37	12.2	266	87.8	303	
Artralji	var	13	26.5	36	73.5	49	= 0.020
	yok	41	12.8	280	87.2	321	
Bel ağrısı	var	11	20.8	42	79.2	53	> 0.05
	yok	43	13.6	273	86.4	316	
Baş ağrısı	var	13	22.0	46	78.0	59	> 0.05
	yok	41	13.2	270	86.8	311	
Myalji	var	13	40.6	19	59.4	32	< 0.001
	yok	41	12.1	297	87.9	338	

4. TARTIŞMA

Bruselloz halk sağlığı ve hayvan endüstrisi açısından büyük öneme sahip zoonotik bir infeksiyon hastalığı olup ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. İnsanlarda büyük işgücü kaybına yol açarak ülke ekonomisine de zarar vermektedir (4, 123).

İnsanlarda bruselloz bütün dünyada görülmekle birlikte, ülkeden ülkeye hastalığın insidansı ve prevalansı değişmektedir. Özellikle Akdeniz ülkeleri, Arabistan, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da daha yaygındır (6).

Türkiye'de bruselloz yaygınlığı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde en az bildirim Karadeniz Bölgesi'nden yapılırken, vakalar daha çok hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesi'nden bildirilmektedir (101). Bildirim yetersizlikleri ve subklinik olguların varlığı nedeni ile ülkemizde gerçek bruselloz insidansı bilinmemektedir (6, 123).

Gelişmiş ülkelerde daha çok temas ve inhalasyon ile bulaş ön planda iken, ülkemizde bruselloz için temel bulaş kaynağı hastalığın endemik olduğu diğer ülkelerde olduğu gibi pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimidir (6).

Bakteri infekte hayvanların et, süt, idrar gibi vücut sıvılarında ve gebelik materyalinde bulunduğundan, hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler, mezbaha işçileri ve laboratuvar çalışanları mesleki risk altındadır (2, 4-6).

Ülkemizde farklı bölgelerde, farklı zamanlarda bruselloza yönelik prevalans çalışmaları yapılmıştır. Bruselloz epidemiyolojisi konusundaki en kapsamlı araştırma Çetin ve arkadaşlarının yürüttüğü ve 1987 yılında tamamlanan TÜBİTAK projesidir. On üç merkezde yapılan bu araştırmaya göre, Wright testi cut-off titresi 1/40 alınmış ve seropozitiflik oranları normal populasyonda %1.8, riskli populasyonda %6 olarak saptanmıştır (102).

Hastalığın daha sık görülmesinin beklendiği riskli gruplarda yapılan değişik seroepidemiolojik çalışmalarda farklı seroprevalans sonuçları elde edilmiştir (6). Abo-Shehada ve ark.'nın (128) Kuzey Ürdün'de RB ve ELISA testleri ile yaptıkları bir çalışmada, kontrol grubunda %0.5 oranında seropozitiflik saptarken, riskli meslek gruplarında %8.2 oranında anlamlı yüksek seropozitiflik saptamışlardır ($p < 0.05$). Araj ve Azzam (129), Lübnan'da riskli gruplarda yaptıkları bir araştırmada STA ile

%1.7, Coombs Testi ile %15, ELISA ile %26-61 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Özbakkaloğlu ve ark.'nın (112) Manisa'da kasap, kombina işçisi ve süt işleyicilerinde yaptıkları çalışmada %5.7, Durmaz ve Durmaz (130) Malatya'da risk grubunda %7.8, Yılmaz (131) Erzurum'da kasap ve süt işleyicilerinden oluşan risk grubunda yaptığı çalışmada %17.9 oranında seropozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm risk grupları değerlendirildiğinde %14.6 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir. %6 oranında seropozitiflik çıkan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, bu seroprevalans oranının yüksek bulunsa da literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Bruselloz ile ilgili araştırmalarda değişik yerlerde yapılan çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, o toplumdaki hayvancılığın yaygınlığına ve farklılığına, o bölgedeki bruselloz yaygınlığına, bruselloz tanısında kullanılan testlere ve bu testlerin değerlendirme ölçütlerinin farklı olmasına bağlı olarak değişebilir (132, 133). Çalışmamızda 1/20 ve üzeri STA titreleri seropozitif olarak değerlendirildiğinden, seropozitiflik oranlarımız pek çok çalışmaya göre yüksek bulundu. Ancak, etken ile teması göstermesi açısından seroprevalansın değerlendirilmesinde 1/20 gibi düşük titrelerin de dikkate alınmasının gerekli olduğu düşünülmektedir (116, 132).

Hastalığın bulaşmasında hayvanla temasın etkili olması, doğal olarak hayvancılıkla uğraşanlarda seropozitifliğin yüksek oranda görülmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte *Brucella* bakterisinin hayvanların barındığı ahırlardaki tozlarda altı hafta kadar canlılığını koruyabilmesinin de bu yüksek orana katkısı vardır (4). Bu konuda yapılan pek çok araştırma sonucunda da hayvan uğraşısı ile bruselloz görülme sıklığı arasında yakın ilişki olduğu ortaya çıkarılmıştır. Altındiş tarafından (111), hayvancılık ve hayvan ürünleri ile uğraşan meslek gruplarında bruselloz prevalansını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, Afyonkarahisar ve civarında besiciliğin yoğun olarak yapıldığı merkezlerde bruselloz yönünden risk grubu olduğu düşünülen besiciler, kasaplar ile süt toplayıcısı ve süt imalathanelerinde çalışan toplam 320 kişiden toplanan serumlarda Rose-Bengal ve standart tüp aglütinasyon testi ile antikor titreleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda besicilerde %13.3, kasaplarda %8.6, süt ürünleri imalathanelerinde çalışanlarda da %15.7 oranlarında seropozitivite saptanmıştır.

Ceylan ve ark. (132) tarafından 2002 yılında Van köylerinde besicilik yapan 558 bireyle yaptıkları bir çalışmada Rose-Bengal testi ile %26.7, standart tüp aglütinasyon testi ile %27.2 oranında bruselloz seropozitifliği saptadıkları bildirilmiştir.

Çetinkaya ve ark.'nın (133) 2001 yılında, Kayseri'nin daha çok kırsal bölgelerinde 1850 kişi ile yaptıkları çalışmada, Rose-Bengal testi ile hayvan uğraşısı olanlarda %5.5, olmayanlarda ise %1.0 oranında seropozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, hayvancılıkla uğraşanlarda seropozitiflik RB testi ile %5 ve STA testi ile %32 oranında, kontrol grubunda ise RB testi ile pozitif bulunmazken, STA testi ile %6 oranında seropozitiflik saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$). Birçok çalışmadan daha yüksek bulduğumuz bu oran, hayvancılıkla uğraşanların brusellozun bulaşma şekli ve korunma yöntemleri ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmamaları ve hayvanlarının rutin aşı ve kontrollerinin eksikliği ile açıklanabilir.

Ayrıca, daha önce yine bu bölgede Kalkan ve ark. (116) tarafından yapılan bir çalışmada kontrol grubunda STA testi ile 1/20 ve üzeri titrelerde %8 oranında pozitiflik bulunurken, hayvancılıkla uğraşan çiftçilerde %25 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir. Bu oran da yine birçok çalışmadan yüksek bulunmuştur.

Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü'nden alınan bilgilere göre (134), 1999 yılında genel popülasyonda toplam 129 bruselloz vakası görülürken, 2009 yılında ise bu rakam sevindirici olarak 11'e kadar düşmüştür. Son 10 yılda genel popülasyonda bruselloz vakalarının azalmasına rağmen hayvancılıkla uğraşanlarda seroprevalansın artması, bu bireylerin bruselloz hakkında hala yeterli düzeyde bilgi düzeyine sahip olmadıklarını düşündürmektedir. Nitekim örneklerin toplanması amacıyla ziyaret edilen köylerde çalışmaya katılanların sorgulaması sırasında bazılarının brusellozu duydukları ama sadece süt ve süt ürünleriyle bulaştığını bildikleri, hayvanlardan temas yoluyla bulaştığını bilmedikleri tespit edilmiştir. Hastalığı kendisinin veya aileden birisinin geçirmesinin bilgi düzeyini arttırdığı gözlenmiştir.

Kontamine süt ve süt ürünleri genel popülasyona hastalığı bulaştıran en önemli kaynaktır (1, 4). Afyonkarahisar'da 2001 yılında yapılan çalışmada (111) süt toplayıcı ve süt ürünleri imalathanelerinde çalışanlarda %15.7 oranında bulunan seropozitivite, Demirdal ve Demirtürk tarafından (135) beş yıl sonra tekrar

araştırıldığında %0.5 olarak bulunmuş ve bu dramatik düşüşte düzenli veteriner kontrollerinin ve halkın bilgi düzeyinin yükselmiş olmasının etkisi olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.

Yine, Abo-Shehada ve ark.'nın (128) Kuzey Ürdün'de riskli gruplarda yaptıkları bir çalışmada, süt işleyicilerinde %3.8 oranında seropozitiflik saptanmış. Çalışmamızda süt ve süt ürünleri ile uğraşanlarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen ($p > 0.05$), %15.1 oranında yüksek pozitiflik saptanmıştır. Bu oranın fazla olmasının nedeni hijyen kurallarına dikkat edilmemesine ve sütün kaynatılmadan işlenerek peynir gibi ürünlerin yapılmasına bağlı olabilir. Ayrıca yeni yapılan peynirlerin veya yağların üreticiler tarafından taze olarak tüketilmesinin de bu yüksek seroprevalansa katkı sağlamış olabileceği düşünülebilir. Bu nedenlerin altında ise yine esas olarak bilgi eksikliğinin yattığı söylenebilir. Yirmisekiz süt ve süt ürünleri işleyen iş yerinde çalışanların bilgi düzeyinin araştırıldığı bir anket çalışmasında bu kişilerin %66.4'ünün bruselloz hastalığını hiç duymadıkları ve bulaşma yolları konusunda hiç bilgi sahibi olmadıkları saptanmıştır (136).

Kalender ve ark. (137) tarafından yapılan bir çalışmada, Elazığ, Erzincan ve Tunceli illerinden toplanan 78 taze tulum peyniri örneğinin 16'sından (%20.5) *Brucella* bakterileri izole edilmiş; bunların 13'ü (%81.3) *B. melitensis*, 3'ü (%18.7) *B. abortus* olarak tanımlanmıştır. Öztürk ve Nazlı'nın (138) deneysel olarak infekte sütlerle yapılan tulum peynirlerinde 30 gün kadar *Brucella* izole edildiği ve tulum peynirlerinin en az iki ay olgunlaşma süresinden sonra tüketilmesi gerektiği rapor edilmiştir. Yine ülkemizde süt ve süt ürünlerinin kullanımını araştıran bir çalışmada, peynir yapımında %70 oranında çiğ süttten yararlanıldığı ortaya çıkarılmıştır (139). Tüm bu verilere dayalı olarak süt ve süt ürünleri ile uğraşanların hem kendi sağlıkları, hem de brusellozu genel popülasyona taşıma noktası olmaları özelliği nedeniyle bilgi düzeylerinin artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Afyonkarahisar'da yapılan çalışmaların sonucunda süt işleyicilerinde seroprevalansın gerek veterinerler, gerek halkın duyarlılığı ile düşmüş olması bölgemiz için de yüreklendirici olmalıdır.

Kasaplar ve mezbaha çalışanlarını kapsayan et işleyicileri infekte hayvanın etleri, sakatatları ve infekte sıvıları ile direk temas halindedirler ve *Brucella*

bakterileri çalışanların ellerindeki kesik ve yaralardan veya kan veya diğer infekte sıvıların konjuktivaya sıçraması ile çalışanlara bulaşabilir (128).

Abo-Shehada ve ark. (128) Kuzey Ürdün'de yaptıkları çalışmada et işleyicilerinde %4.9 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Karimi ve ark.'nın (140) İran'da yaptıkları çalışmada kasaplarda RB testi ile %6, STA testi ile %4; mezbaha çalışanlarında ise RB testi ile %10, STA testi ile %20 oranında seropozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çelebi ve ark.'nın (141) Erzurum yöresinde riskli meslek gruplarında STA testi ile yaptıkları çalışmada kasaplarda %7.5 oranında *Brucella* antikoru saptanmıştır.

Kalkan ve ark.'nın (116) Elazığ bölgesi'de yaptıkları çalışmada %21 oranında seropozitiflik saptanmış ve kontrol grubu (%8) ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Seropozitifliğin yüksek olmasının nedeni olarak; kasapların veteriner kontrolü dışında kendi sürülerinden ya da ceplerden sağladıkları hayvanları keserek etlerini dükkanlarında pazarlamaları, enfeksiyonun bulaşması konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve kişisel korunma önlemlerini almamaları gerekçe olarak açıklanmıştır. Çalışmamızda çalışmaya katılan kasaplardan kan örneklerinin alınması sırasında yapılan sorgulamalarda kasapların etlerini veteriner kontrolü altında olan hayvanlardan sağladıkları ve mümkün olduğu kadar korunma önlemlerini almaya çalıştıkları öğrenilmiştir. Çalışmamızda RB testi ile %2.5, STA testi ile %5 oranında bulunan seropozitiflik diğer literatürlerle uyumlu olup, Elazığ Bölgesi'ndeki kasapların son yıllarda bruselloz konusunda daha bilinçli olduklarını gösterir niceliktedir.

Yine mezbaha çalışanlarında hem RB, hem de STA testi ile bulduğumuz %6.1'lik oran kontrol grubu (%6) ile karşılaştırıldığında çok benzer sonuçlar olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda mezbaha çalışanlarında bulunan seroprevalans oranları diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Örneklerin alınması sırasında mezbaha çalışanları ve işletmecileri ile yapılan görüşmelerde çalışanların brusellozun nasıl bulaştığını bildikleri ve korunma önlemlerine dikkat ettikleri ve mezbahada çalışan veteriner hekimlerle yapılan görüşmelerde de hayvanların rutin aşı ve kontrollerinin düzenli olarak yapıldığı ve mezbaha çalışanlarının bruselloz konusunda zaman zaman aydınlatıldığı

öğrenilmiştir. Mezbaha çalışanlarının bruselloz konusundaki farkındalıklarında beraber çalıştıkları veteriner hekimlerin katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Elazığ Bölgesi'nde kendi hayvanını kesmeyen birçok kasaba bu mezbahalardan et temin edilmesi kasaplardaki azalmış olan seroprevalansa ayrıca açıklık getirmektedir.

Veteriner hekimlerde ve hayvanlarla temasta bulunan diğer mesleklerde bruselloz riski çalışma süresine, çalışma bölgesinde bulunan hayvanlardaki infeksiyonun yaygınlığına, hayvanlara uygulanan aşıya maruz kalmaları gibi mesleki kazaların sıklığına ve şekline, çalışma ortamlarına, kısmen de bireysel eğitim ve dikkatlerine bağlıdır (142, 143). Cayton ve ark. (144), İngiltere'de veteriner fakültesi öğrencilerinde yaptıkları bir çalışmada; 1.sınıf öğrencilerinde %8.9, 5.yıl sonunda ise %49.5 oranında seropozitiflik bulduklarını bildirmişler, eğitim süresince ve eğitim sonrası pozitif titreli olanların sayısındaki artışı, çiftlik hayvanları ile olan temastaki artışa bağlamışlardır.

Öztürk ve Oktar (145), veteriner fakültesi çalışanları ve öğrencilerinde *Brucella* seropozitifliğini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, 123 kişinin 11'inde (%8.94), ve kontrol grubunu oluşturan 68 kişinin 1'inde (%1.47) *Brucella* seropozitifliği saptadıklarını ve çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduklarını bildirmişlerdir ($p = 0.03$).

Agasthya ve ark.'nın (146) Hindistan'da riskli meslek gruplarında çalışan 618 bireyde yaptıkları araştırmada toplamda ELISA ile %15.69 oranında, bu bireylerin büyük çoğunluğunu oluşturan 505 veterinerlik çalışanın ise %14.23'ünde seropozitiflik tespit ettiklerini bildirmişler ve brusellozun hala veterinerlik çalışanları için mesleksel bir risk olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda 78 veteriner hekim ve veterinerlik çalışanın 12'sinde (%15.4) STA testi ile pozitiflik saptanmış olup bu sonuç literatürle uyumlu görünmektedir. Kontrol grubu (%6) ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmasa da ($p > 0.05$) ve daha önce Elazığ'da Kalkan ve ark.'nın (116) yaptığı çalışmada buldukları %20'lik ($p < 0.05$) orana göre düşük bulunmuş olsa da, yine de bu seropozitiflik oranının oldukça yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız sırasında veteriner hekim ve yardımcıları ile yapılan görüşmelerde hayvan aşılama sırasında aşının bazen kaza sonucu uygulayıcıya yapıldığı ve eldiven kullanımının böyle durumlarda koruyucu olamadığı öğrenilmiştir. Veteriner

hekimlerin hayvan muayenesi ve obstetrik girişimler gibi işlemler sırasında mesleki korunma önlemlerine ne kadar dikkat edilse de, hayvanlara aşı uygulamaları sırasında kendilerine injeksiyon veya infekte hayvanların sıvıları ile konjunktivaya bulaş gibi mesleksi kazaların her zaman olabileceği düşünüldüğünde bu seropozitiflik oranının çok düşük düzeylere inemeyeceği aşıkardır.

Bruselloz en sık bildirilen laboratuvar kaynaklı infeksiyondur. Olguların çoğundan en bulaşıcı tür olarak bilinen *B. melitensis* sorumludur (147, 148). *Brucella* bakterilerini içeren örneklerin veya kültürlerin uygun olmayan manipülasyonları veya dökülme, kırılma gibi laboratuvar kazaları sonucu direkt deri veya müköz membran teması, veya ortaya çıkan aerosollere maruziyet nedeniyle bruselloz laboratuvar çalışanları için mesleksi risk olarak görülmektedir (2, 147). Bazı laboratuvar çalışanlarının kültür petrilerini identifikasyon amacıyla kokladığı ve salgınların koklama sırasında alınan partiküllerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (149). Dünya Sağlık Örgütü brusellozu III. grup patojenler arasında değerlendirmektedir; bu sınıflama laboratuvar çalışanlarının risk altında olduğunu göstermektedir (148).

Fiori ve ark. (150) tarafından iletilen bir yayında İtalya'da bir santrifüj tüpünün kaza sonucu kırılması nedeniyle 12 mikrobiyoloji laboratuvar çalışanın *B. abortus* ile infekte olduğu bildirilmiştir. Laboratuvar çalışanlarının mesleki risk taşıdıkları yaygın olarak bilinmesine rağmen, bu konuda yapılan araştırmalar yeterli değildir.

Ergönül ve ark. (148), üçüncü basamak bir hastane olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan ve bruselloz olgusu olarak değerlendirilen 12 sağlık çalışanın 7'sinin mikrobiyoloji laboratuvarlarında aktif olarak çalıştığı bildirilmiş ve bu 7 olgu ile 48 kontrol bireyi *Brucella* infeksiyonu ile ilgili risk faktörleri açısından analiz edildiğinde, laboratuvar çalışanlarının anlamlı oranda risk taşıdıkları saptanmış (erkeklerde $p = 0.021$, kadınlarda $p = 0.041$).

Taşbakan ve ark. (151) laboratuvar temasını %3.3, Gür ve ark. (117) %6 oranında saptamışlardır. Çalışmamızda çeşitli hastanelerde çalışan 78 laboratuvar çalışanın 4'ünde (%5.1) RB testi ile, 6'sında (%7.7) STA ile seropozitiflik bulunmuştur. %6 oranında seropozitiflik saptanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Daha önceki çalışmada (116) bulunan %17.1 oranına göre hayli düşük bulduğumuz %7.7'lik oran laboratuvar çalışanlarının güvenlik kurallarına daha fazla dikkat etmeleri, biyogüvenlik kabininin kullanımı ve Elazığ Bölgesi'nde son yıllarda genel popülasyondaki bruselloz vakalarının azalmış olması ile bağlantılı olarak laboratuvarlarda çalışılan *Brucella* bakterileri içeren örnek sayılarının azlığı ile açıklanabilir. Bruselloz açısından risk taşıyan diğer meslek grupları ile ilgili yapılan çalışmalara oranla, laboratuvar çalışanları ve taşıdıkları riskleri kapsayan araştırmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Kent merkezlerine oranla, taze peynir tüketiminin, hayvancılıkla uğraşmanın ve hayvanlarla temasın daha yaygın olması nedeni ile brusellozun kırsal kesimde daha sık görüldüğü düşünülmektedir (3, 4, 6, 123). Koşar ve ark. (152), Isparta ve çevresinden başvuran 280 olgunun %90'ının köy ve kasabada yaşadığını belirtmişlerdir. Ataman-Hatipoğlu ve ark. (123), Ankara ve çevre illerden başvuran 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında, olguların %76.2'sinin kırsal bölgede yaşadığını vurgulamışlardır. Çalışmamızda da kırsal kesimde yaşayan 189 kişinin 38'inde (%20.1), kent merkezlerinde yaşayan 181 kişinin ise 16'sında (%8.8) seropozitiflik saptanmış olup ve aradaki farkın seropozitiflik açısından anlamlı olduğu ($p = 0.002$) bulunmuştur. Literatürü destekleyen bu sonucumuz aslında bruselloz konusunda yapılması elzem olan eğitimlerin ağırlıklı olarak kırsal bölgede yaşayan insanlara yönelik olması gerektiğine işaret etmektedir.

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde, mesleksel risk nedeniyle hastalığın erkeklerde daha yaygın olmasına karşın endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı düşünülmektedir (6). Ülkemizde de bildirilen olgu serilerinde çoğunlukla cinsiyet açısından büyük fark saptanmadığı bildirilmektedir (67, 117, 135). Bununla birlikte erkeklerde daha fazla saptandığını gösteren yayınlar olduğu gibi (146, 153), kadınlarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (133, 152, 154, 155). Çalışmalardaki cinsiyet farklılığının nedeni aslında mesleki farklılık olabilir. Çalışmamızda da kadınlarda %20.5, erkeklerde ise %11.9 seropozitiflik gözlenmiş olup, kadın cinsiyet seropozitiflik açısından istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur ($p = 0.042$). Bu sonuç, çalışmamızda seropozitifliğin yüksek bulunduğu hayvancılık uğraşısı ile süt ve süt ürünleri hazırlama işlerinin daha çok kadınlar tarafından yapılıyor olması ile açıklanabilir.

Aynı süt ürünlerini yeme ve ieme, aynı hasta hayvanlarla temas etme brusellozun aile içine bulaşına yol açabilmektedir. Çetinkaya ve ark. (133) ailede bruselloz hikayesi olanlarda seropozitiflik oranını anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda ise ailesinde bruselloz hikayesi olanlarda sonuç anlamlı bulunmasa da, seropozitiflik %20 oranında bulunmuştur. Aile ykws olmayanlarda ise bu oran %14.1'di.

Bruselloz özellikle genç ve üretken yaş grubunu etkilemekle birlikte her yaşta görülebilmektedir. Çalışmamızda da seroprevalans oranının mesleki aktivitenin en yoğun olduğu 21-50 yaş arasında yoğunlaştığı tespit edilmiştir. Yine risk gruplarında yapılan bir çalışmada en yüksek seroprevalans 41-50 yaşları arasında bulunmuştur (146). Genel populyasyonda yapılan çalışmalarla uyumlu bulunan bu sonuçlar doğrultusunda, brusellozun en verimli yaşları etkilemesi ve tedavi sürecinin zor ve uzun olması nedeniyle ciddi iş gücü ve ekonomik kayba yol açtığı düşünülmektedir.

Bruselloz genellikle ateş, halsizlik, iştahsızlık ve eklem ağrıları yani genel infeksiyon belirtileri ile başlar. Çalışmamızda halsizlik, gece terlemesi, eklem ağrısı ve kas ağrısı seropozitiflik açısından anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak, ateş, bel ve baş ağrısı ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle hayvancılıkla uğraşanlarda subklinik vakaların olabileceği düşünüldüğünde, kırsal kesimde yaşayanlarda ayrıca hayvan uğraşı ykws de mevcutsa brusellozu düşünmek için tüm semptomların birlikte olmasını beklemek doğru olmayacaktır. Bu açıdan bakıldığında, özgül belirti ve bulguları olmaması nedeniyle atlanan brusellozun tanısında, birinci basamak sağlık kuruluşlarında Rose-Bengal testinin kullanılması ekonomik anlamda yararlı olacaktır.

Bu çalışmaya katılan 370 bireyin sadece 3'nde *Brucella* infeksiyonunu destekleyen 1/160 ve üzeri titrede pozitiflik saptanması sevindirici olmakla beraber, bu olgulardan birinin 1/320 titre ile subklinik seyir göstermesi yapılacak taramaların etkili olabileceğinin bir kanıtıdır.

Çalışmamızda seroprevalansın ağrıklık olarak 1/20 ve 1/40 titrelerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Bruselloz tanısı koymak için kabul edilen $\geq 1/160$ titrelerin hepsi RB testi ile pozitif bulunmuştu. Ayrıca, STA ile $> 1/40$ titrede pozitiflik veren 15 bireyin serum rneği, RB testi ile de pozitif sonuç vermiştir. 1/40 titresinde de RB testi ile pozitiflik saptanabilmiştir. Bu yüzden RB testinin yüksek

duyarlılıkta bir test olduğunu düşünmekteyiz. Ucuz maliyeti, kullanım kolaylığı ve yüksek duyarlılıkla birlikte düşünüldüğünde RB testinin bruselloz için uygun tarama testlerinden biri olduğu sonucuna varılmıştır. Çetinkaya ve ark.'nın (133) yaptığı çalışmada da aynı sonuç bildirilmektedir.

Ülkemizde brusellozun bildirimi hem insanlarda, hem de hayvanlarda zorunludur. Bruselloz hayvanlarda infertiliteye, yavru atmaya, genital organ infeksiyonlarına ve süt veriminin azalmasına neden olmaktadır (4, 6). Hayvanlarda ekonomik olmaması ve hastalık taşıyıcılığının ortadan kaldırılamaması nedeniyle sağaltım uygulanamamaktadır. Mücadele daha çok koyun ve keçilerde *B. melitensis* Rev 1, sığırlarda *B. abortus* S19 aşısının uygulanmasıyla yapılmaktadır. 1983 yılında başlayan bruselloz kontrol ve eradikasyon programı etkin şekilde yürütülemediği ve brusellozun hayvan endüstrisine olan etkisi devam etmektedir (6, 127, 156). Diğer bir etkisi infekte hayvanlarla direkt veya indirekt ilgili meslek grubu çalışanları açısından risk oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, araştırmamızda Elazığ bölgesinde çalışan ve bruselloz yönünden mesleki risk taşıyan kişilerde bruselloz seroprevalansının normal popülasyona göre (istatistiksel olarak anlam taşımamasına rağmen) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Son yıllarda bölgemizde seroprevalans oranlarının azalmış olması yüz güldürücü olsa da, ülkemizin değişik yerlerinde yapılan bir çok çalışmaya göre fazla olması korunma ve kontrol yöntemlerinin hala yeterli düzeyde olmadığına işaret etmektedir.

Ülkemizde endemik olarak görülen bruselloz hala bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Henüz insanlarda kullanılan etkin ve güvenilir bir aşısı olmadığından, insanlarda brusellozun önlenmesi ve kontrolü ancak hayvanlarda infeksiyonun kontrol ve eradikasyonuna bağlıdır. Hayvanlarda brusellozun eradikasyonu uzun bir süreç alacağından, halkın hastalık ve bulaş yolları konusunda bilinçlendirilmesi, birinci basamak sağlık kuruluşlarının eğitimlerinin düzenlenmesi, hayvan kesim ve süt işleme merkezlerinin bruselloz yönünden düzenli aralıklarla taranması, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek tüketiminin sağlanması bruselloz prevalansını önemli ölçüde azaltacaktır. Riskli gruplarda ise mesleki önlemlerin önemi bu çalışma ile bir kez daha doğrulanmıştır.

Ülke genelinde bruselloz sorununun çözümü sağlık, tarım ve veterinerlik kurumlarının eşgüdömlü hareketi ile sağlanabilir. Bu amaç doğrultusunda, gerekli olan sağlıklı bruselloz verilerine ulaşmak için geniş kapsamlı prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Sümerkan B. Brucella Türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editors). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2.Cilt. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 1647-1652.
2. Koneman EW. Brucella species. Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Shreckenberger PC, Winn Jr WC, (editors). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2006: 482-490.
3. Baysal B: Brucella. Ustaçelebi Ş (editor). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara. Güneş Kitabevi. 1999: 571-577.
4. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editors). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1.Cilt. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 636-642.
5. Young EJ. Brucella species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (editors). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed., Philadelphia: Churcill Livingstone, 2010: 2921-2925.
6. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye’de Bruselloz: Genel Bakış. Klimik Dergisi 2006; 19: 87-97.
7. Hall WH. Modern Chemotherapy for brucellosis in humans. Rev. Infect. Dis. 1990; 12: 1060-1099.
8. Gatuzzo E, Carillo C. Brucella. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (editors). Infectious Diseases, Philadelphia: NB. Saunders Company; 1998: 1837.
9. Madkour MM. Brusellozun Tarihçesi. Madkour Bruselloz. Yumuk Z,Anğ Ö (çeviren). s. 15-20, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
10. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. Emerg Infect Dis 1997; 3: 213-221.

11. Özsan M. Brusellozun tarihçe ve etyolojisi. Bruselloz Simpozyum Kitabı. 2000: 21-29.
12. Ewalt DR, Payeur JB, Martin BM, Cummins DR, Miller WG. Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). J Vet Diagn Invest 1994; 448-452.
13. Ross HM, Jahans KL, MacMillan AP, Reid RJ, Thompson PM, Foster G. *Brucella* species infection in North Sea seal and cetacean populations. Vet Rec 1996; 138: 647-648.
14. Çevik MA. Bruselloz Epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2001; 15: 568-570.
15. Moreno E, Stackebrandt E, Dorsch M, Wolters J, Busch M, Mayer H. *Brucella abortus* 16S rRNA and lipid a reveal a phylogenetic relationship with members of the alpha-2 subdivision of the class *Proteobacteria*, J Bacteriol 1990; 172: 3569.
16. Betsy JB, Darla RE, Alastair PM, Geoff F, Simon B. Molecular Characterization of *Brucella* Strain Isolated from Marine Mammals. J Clin Mic 2000; 38: 1258-1262.
17. Bilgehan H. Çeşitli patojen bakteriler. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 5. Baskı, İzmir: Barış Yayınları. Fakülteler Kitabevi, 2009: 475-488.
18. Corbel MJ. Mikrobiyolojik Özellikler. Madkour Bruselloz. Yumuk Z, Anđ Ö (çeviren). s.51-64, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
19. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT. *Brucella*. Williams ST (editor). Bergey's Manuel of Determinative Bacteriology. 9th ed. Baltimore: Williams& Wilkins, 1994: 137-138.
20. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. New England Journal of Medicine. June 2, 2005: 352-362.

21. Sırmatel F. Brusellozis. X.Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, 2001: 33-35.
22. Alton GG, Jones LM, Angus RD, Verger JM. Techniques for the Brucellosis Laboratory. Paris: Institut National de la Recherche Agronomique, 1988: 11-61.
23. Şimşek H, Erdenliğ S, Oral B, Tülek N. İnsan Kaynaklı *Brucella* İzolatlarının Tip-Biyotip Tayini ve Epidemiyolojik Olarak İrdelenmesi. Klimik Dergisi 2004; 17: 103-106.
24. Corbel MJ. Microbiology of the genus *Brucella*. Young EJ, Corbel MJ, (editors). Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects, Florida USA: Crc Pres Inc, 1989: 54-67.
25. Erdenliğ S, Şen A. Koyun atıklarından izole edilen *Brucella* cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi 2000; 31: 31-42.
26. Erdenliğ S. Türkiye’de *Brucella* kökenleri. 30 Mart- 3 Nisan İstanbul Kongresi. Klimik Dergisi Kongre Kitabı 2003: 214-216.
27. Aydın N, Minbay A, İzgür M, Yardımcı H. Brucellosis in sheep and goats. Relation to Epidemiology and Human Infection. Publication of the Turkish Microbiological Society No.16. İzmir: Ege University Press, 1991: 51-65.
28. Allardet-Servent A, Bourg G, Ramuz M. DNA polymorphism in strains of the genus *brucella*. J Bacteriol 1988; 170: 4603-4607.
29. Bodur H, Balaban N, Aksaray S. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. Scand. J. Infect. Dis. 2003; 35: 337-338.
30. Bolca Z, Gündeş S, Erdenliğ S, Öztürk R, Sümerkan B, Akata F, et al. İnsan Kaynaklı *Brucella* Türü Mikroorganizmaların Tiplendirilmesi Amacı ile Uygulanan Metodların Karşılaştırılması ve Biyotipleri ile Faj Tipleri Arasındaki İlişkinin İrdelenmesi. Flora 2002; 7: 157-170.

31. Özkurt Z, Kaya A, Taşyaran MA, Yılmaz Ş. Bruselloz tanısında standart tüp aglütinasyon testi, kan ve kemik iliği kültürlerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2000; 14: 463-468.
32. Young EJ. Bruselloz İmmünolojisi. Madkour Bruselloz. Yumuk Z, Anđ Ö (çeviren). s. 39-50, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
33. Ficht TA, Hussein HS, Derr J, Bearden SW. Species- specific sequences at the OMP2 locus of brucella type strains. *Int J Syst Bacteriol* 1996; 46: 329-331.
34. Orduna A, Orduna C, Eiros M. Inhibition of the degranulation and myeloperoxidase activity of human polymorphonuclear neutrophils by *Brucella melitensis*, *Microbiologia* 1991; 7: 113-119.
35. Akhtar M. Histopatolojik Özellikler. Madkour Bruselloz. Yumuk Z, Anđ Ö (çeviren). s. 65-73, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
36. Jiang X, Baldwin CL. Iron Augments Macrophage-Mediated Killing of *Brucella abortus* Alone and in Conjunction with Interferon Gamma. *Cell Immunol.* 1993; 147: 397-407.
37. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131-140.
38. Paixao TA, Poester FP, Carvalho Neta AV, Borges AM, Lage AP, Santos RL. NRAMP1 3' Untranslated Region Polymorphisms Are Not Associated with Natural Resistance to *Brucella abortus* in Cattle. *Infection and Immunity* 2007: 2493-2499.
39. Tekeli E. Erişkin brusellozunda klinik tablo. Bruselloz Simpozyum Kitabı. 2000: 41-46.
40. Bodur H, Balaban N, Aksaray S. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. *Scand J Infec Dis* 2003; 35: 337-338.

41. Queipo-Ortuno MI, Morata P, Ocon P, Manchado P, Calmenero JD. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J Clin Mic* 1997; 35: 2927-2930.
42. Dilmener M. Brusellozun Klinik Prezantasyonları. *Klimik Dergisi* 1990; 3: 23-25.
43. Ariza J, Corredoira J, Pallares R. Characteristics of risk factor for relapse of brucellosis in human. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1241-1249.
44. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinoza A. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect Dis* 1998; 36: 85-92.
45. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM. Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4163-4166.
46. Ertek E. Bruselloz Klinik Formları ve Özellikleri. *ANKEM Dergisi* 2003;17: 333-335.
47. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos MI, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1440-1449.
48. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HSZ. Osteoarticular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 214-219.
49. Tuncer-Ertem G, Tanyel E, Tülek N, Koşar U. Osteoartiküler Brusellozlu Hastaların Epidemiyolojik, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının İrdelenmesi. *Klimik Dergisi* 2004; 17: 28-33.
50. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 23-26.
51. Kubler PA, Klestov AC. Osteoarticular brucellosis with long latent period. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 444-446.

52. Colmenero JD, Reguera JM, 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: 195-211.
53. Taşkapan H, Oymak O, Sümerkan Bl. *Brucella* peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis with acute brucellosis. *Nephron* 2002; 91: 156-158.
54. Baldi PC, Araj GF, Rocaro GC. Detection of antibodies to brucella cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluid of patients with neurobrucellosis. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6: 756-759.
55. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-590.
56. Navarro-Martinez A, Solera J, Corredoira J. Epididymoorchitis due to *Brucella melitensis*: A retrospective study of 59 patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2017-2022.
57. Koçak İ, Dündar D, Culhacı N, Ünsal A. Relaps of brucellosis simulating testis tumor. *Int J Urol* 2004; 11: 683-685.
58. Aydoslu B, Çelik AD, Kuloğlu F, Tansel O, Akata F, Tuğrul M. Evaluation of brucellosis patients in Trakya University Hospital. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40: 257-263.
59. Cesur S, Çapar Y, Demir P, Kurt H, Sözen TH, Tekeli E. *Brucella* orşiti: Dört olgunun incelenmesi. *Klimik Derg* 2002; 15: 22-24.
60. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1172-1177.
61. Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis; report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 904-909.

62. Pappas G, Kitsanov M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 75: 139-141.
63. Fındık D. Bruselloz Tanısında Sorunlar. *Klimik XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı* 2005: 102-105.
64. Aktaş O. Brusellozda Mikrobiyolojik Tanı. *ANKEM Dergisi* 2003; 17: 336-339.
65. Öztürk R, Mert A, Koçak F. The diagnosis of brucellosis by use of BACTEC 9240 blood culture system. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 133-135.
66. Durmaz G, Us T, Aydın A, Kiremitçi A, Kiraz N, Akgün Y. Optimum detection times for bacteria and yeast species with the BACTEC 9120 aerobic blood culture system: evaluation for a 5-year period in a Turkish university hospital. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 819-821.
67. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 1998; 12: 307-312.
68. İşeri S, Bulut C, Yetkin MA, Kınıklı S, Demiröz AP, Tülek N. Brusellozda kan ve kemik iliği kültürlerinin tanı değerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2006; 40: 201-206.
69. Yaylı G. Brusellozun Laboratuvar Tanısında Sorunlar. *Klimik XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı* 2003: 211-213.
70. Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of conventional Castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4327-4328.
71. Yagupsky P. Detection of Brucellae in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3427-3442.

72. Yagupsky P, Peled N, Pres J, Abramson O, Abu-rashid M. Comparison of BACTEC 9240 Peds Plus medium and Isolator 1,5 Microbial Tube for detection of *Brucella melitensis* from blood cultures. J Clin Microbiol 1997; 35: 1382-1384.
73. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D: Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part 1: Techniques for direct detection and identification of Brucella spp. Clin Lab 2003; 49: 487-505.
74. Bricker B J: PCR as a diagnostic tool for brucellosis. Vet Microbiol 2002; 90: 435-436.
75. Navarro E, Escribano J, Fernandez J, Solera J: Comparison of three different PCR methods for detection of Brucella spp in human blood samples. FEMS Immunol Med Microbiol 2002; 34: 147.
76. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H. The detection of Brucella spp. using PCR-ELISA and Real-Time PCR assays. Clin Lab 2004; 50: 387-394.
77. Elfaki MG, Uz-Zaman T, Hokail AA, Nakeeb SM. Detection of Brucella DNA in sera for patients with brucellosis by polymerase chain reaction. Diag Microbiol Infect Dis 2005.
78. Bricken B J. Diagnostic strategies used for the identification of Brucella. Vet Microbiol 2002; 90: 433-434.
79. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Miralles F, Lopes-Gonzales JJL, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. J Clin Microbiol 2001; 39: 3743-3746.
80. Tümtürk A, Yetkin MA, Tülek N, Kılıç D. Brusellozun Tanı ve Takibinde Serum Aglütinasyon Testi ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Yönteminin Yeri. Klimik Dergisi 2004; 17: 107-112.

81. Bilgehan H. Antijen antikor ilişkilerine bağlı inceleme yöntemleri (Serolojik yöntemler). Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 5. Baskı, İzmir: Barış Yayınları. Fakülteler Kitabevi, 2009: 205-286.
82. Dahouk SA, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D: Laboratory-based diagnosis of Brucellosis-A review of the literature. Part 2: Serological tests for brucellosis. Clin Lab 2003; 49: 577-589.
83. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283-289.
84. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis; analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Rev Inf Dis 1991; 13: 359-372.
85. Badur S. Brusellozda Serolojik Tanı ve Seroepidemioloji. Klimik Dergisi. 1990; 3; 17-20.
86. Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO. Comparison of the Brucella Standart Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2002; 44: 129-132 .
87. Lucero NE, Foglia L, Ayala SM, Gall D, Nielsen K: Competitive enzyme immunoassay for diagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol 1999; 37: 3245.
88. Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, Demiroğlu YZ, Yazıcı AC, Arslan H. Kısa bildiri: Brusellozun tanısında Brucellacapt testinin değerinin araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 2007; 41: 591-595.
89. Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun serolojik tanısında yeni bir yöntem: İmmuncapture aglutinasyon testi. Genel Tıp Dergisi 2007; 17: 9-13.
90. Smits HL, Basahi MA, Diaz R, Marrodan T, Douglas LT, Rocha A, et al. Development and evaluation of a rapid dipstick assay for serodiagnosis of acute human brucellosis. JCM 1999; 37: 4179-4182.

91. Altuğlu I, Zeytinoğlu A, Bilgiç A, Kancıoğlu S, Karakartal G, Smiths H. Evaluation of Brucella dipstick assay for the diagnosis of acute brucellosis. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 241-243.
92. Ural O. Bruselloz tedavisinde rastlanan sorunlar. *İnfek Hast Klin Mikrobiol Derg* 2001; 6: 5-11.
93. Slack MPE. Brucella spp. *Infectious Diseases* Armstrong D, Cohen C (editors). 1.baskı. Harcourt Publishers, London 1999; 8.20.3-18.
94. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik Dergisi*. 1990; 3: 26-29.
95. Gotuzzo E, Cellillo C. Brucella. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (editors). *Infectious Diseases*. 2nd Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1992; 1513-1521.
96. Hall HW: Modern Chemotherapy for Brucellosis in Humans. *Rev Infect Dis*. 1990; 12: 1060.
97. İnce D, Dilmener M. Bruselloz Tedavisi; Ülkemizde hangi kombinasyonu tercih etmeliyiz. *Flora* 1997; 1: 12-15.
98. Aydemir Ş. Zoonotik İnfeksiyonların Veteriner Hekimlik Boyutu. *Klimik XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı* 2005: 128-129.
99. Black TF. Brucellosis. Cohen J, Powderly WG (editors). *Infectious Diseases*. 2nd ed. St. louis: Mosby, 2004: 1665-1667.
100. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-99.
101. Irmak H. Brusellozun Kontrolü Amacıyla Sağlık Bakanlığınca Yapılan Çalışmalar.: 54-58.
102. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A. Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması. *Doğa-Turk J Med Sci* 1990; 14: 324-334.

103. Namıduru M, Gungor K, Dikensoy O. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 20-24.
104. Köylü Ö, Aras Z, Uçan US. Konya ilinde risk altında bulunan insanlarda *B.canis* enfeksiyonu seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2009; 23: 73-77.
105. Felek S, Açık Y, Özden M. Çiğ köfte yeme alışkanlığı ile *Brucella* enfeksiyonu seroprevalansı arasındaki ilişkinin araştırılması. *Klimik Dergisi* 1999; 12: 104-106.
106. Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm Kültüründe *Brucella melitensis* üretilen bir epididimo-orşitli bruselloz olgusu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1993; 23: 148-150.
107. Doğanay M, Aygen B, Eşel D. Brucellosis due to blood transfusion. *J Hosp Infect* 2001; 49: 151-152.
108. Akçakuş M, Eşel D, Çetin N, Paç-Kısaarslan A, Kurtoğlu S. *Brucella melitensis* in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 272-274.
109. Palanduz A, Palanduz S, Guler K, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 55-56.
110. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda nörobruselloz: üç vaka takdimi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 2004; 47: 46-49.
111. Altındış M. Afyon bölgesi besicilerinde, kasaplarda, süt ürünleri toplayıcısı ve imalathanelerinde çalışanlarda bruselloz seropozitifliği. *İnfeks Derg* 2001; 15: 11-15.
112. Özbakkaloğlu B, Tünger Ö, Dinç G. Manisa ilindeki risk gruplarında bruselloz seroprevalansı. *İnfeks Derg* 1998; 12: 453-457.

113. Kaleli İ, Koçoğlu T, Özen N, Akşit F. Denizli yöresinde bruselloz seroprevalansı. İnfeks Derg 1999; 13: 231-233.
114. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Erdem İ. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz seroprevalansı ve brusellozu bilme durumu. İnfeks Derg 2000; 14: 321-325.
115. Kıyan M, Cengiz AT, Göz M, Dolapçı Gİ. Kasapların serumlarında Brucella aglütininin titrelerinin dağılımı. Mikrobiyoloji Bül 1999; 33: 29-36.
116. Kalkan A, Felek S, Akbulut A, Papila Ç, Demirdağ K, Kılıç SS. Elazığ yöresinde çeşitli risk gruplarında bruselloz seroprevalansının belirlenmesi. İnfeks Derg 1999; 13: 227-230.
117. Gür A, Geyik MF, Dikici B. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Med J 2003; 44: 33-44.
118. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. İnfeks Derg 2003; 17: 1-4.
119. Köse Ş, Kılıç S, Özbel Y. Identification of Brucella species isolated from proven brucellosis patients in Izmir, Turkey. J Basic Microbiol 2005; 45: 323-327.
120. Dokuzoğuz B, Ergönül Ö, Baykam N. Characteristics of *B.melitensis* versus *B.abortus* bacteraemias. J Infect 2005; 50: 41-45.
121. Özkurt Z, Kaya A, Taşyaran MA, Yılmaz Ş. Bruselloz tanısında standart tüp aglütinasyon testi, kan ve kemik iliği kültürlerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması. İnfeks Derg 2000; 14: 463-468.
122. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. Med Mal Infect 2002; 32: 485-493.

- 123.** Ataman-Hatipoğlu , Kınıklı S, Tülek N. Bir eğitim hastanesinin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Derg* 2005; 18: 94-98.
- 124.** Yüce A, Alp avuş S, Yapar N, akır N. Bruselloz: 55 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2006; 19: 13-17.
- 125.** Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6.baskı. zinel MA (eviren).s. 357-363, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2010.
- 126.** T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Bulaşıcı Hastalıkların Bildirimi Sistemi Yönergesi. Erişim: www.saglik.gov.tr.
- 127.** Erdenliğ S. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Kitabı 2010: 59-72.
- 128.** Abo-Shehada MN, Odeh JS, Abu-Essud M, Abuharfeil N. Seroprevalence of Brucellosis among High Risk People in Northern Jordan. *Int J of Epidemiology*. 1996; 25: 450-454.
- 129.** Araj GF, Azzam RA. Seroprevalence of brucella antibodies among persons in high-risk occupation in Lebanon. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 281-288.
- 130.** Durmaz R, Durmaz B. Malatya’da çeşitli risk gruplarında Brucella infeksiyon insidansı, *Turk J Med Sci* 1992; 16: 516.
- 131.** Yılmaz N. Erzurum yöresinde risk gruplarında Brucella seroprevalansı., Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, 2002.
- 132.** Ceylan E, Irmak H, Buzđan T, Karahocagil MK, Evirgen , Sakarya N, et al. Van iline bağlı bazı köylerde İnsan ve Hayvan Populasyonunda Bruselloz seroporevalansı. *Van Tıp Dergisi* 2003; 10: 1-5.
- 133.** Çetinkaya F, Naçar M, Aydın T, Koç N, Gökahmetoğlu S. Prevalence of brucellosis in the rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 179-181.
- 134.** Elazığ İl Sağlık Müdürlüğü verileri

135. Demirdal T, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde süt ve süt ürünleri üretiminin yoğun olduğu bölgelerde bruselloz seroprevalansı. Genel Tıp Dergisi 2007; 17: 43-46.
136. Büke AÇ, Çiçeklioğlu M, Erdem İ ve ark. Süt ürünleri işleyicilerinde bruselloz seroprevalansı ve brusellozu bilme durumu. İnfeksiyon Dergisi 2000; 14: 321-325.
137. Kalender H, Özcan C, Arslan N. Taze tulum peynirlerinden Brucella izolasyonu. Türk Mikrobiyoloji Cem Dergisi, 2001; 31: 184-186.
138. Öztürk GY, Nazlı B. Deneysel olarak infekte edilen sütle yapılan tulum peynirlerinde *B. melitensis*'in mevcudiyeti üzerine araştırmalar. Pendik Vet Mikrobiol Derg 1996; 27: 123.
139. Metintaş S. Brusellozis. Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi, 1993; 3: 32-35.
140. Karimi A, Alborzi A, Rasooli M, Kadivar MR, Nateghian AR. Prevalence of antibody to Brucella species in butchers, slaughterers and others. East Mediterr Health J. 2003; 9: 178-184.
141. Çelebi S, Babacan M, Tuncel E, Ayyıldız A. Erzurum yöresinde inaparan bruselloz seroprevalansı. İnfeksiyon Dergisi, 1991; 5: 175-176.
142. Christie AB. Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice. Fourth Edition, Edinburg: Churchill Livingstone, 1987: 1130-1158.
143. Hall WH. Brucellosis. In: Evans AS, Bracham PS (editor). Bacterial Infections of Humans. Second edition, Plenum Publishing Corporation, 1991: 133-149.
144. Cayton HR, Osborne AD, Sylvester DGH. Exposure to *B.abortus* in veterinary undergraduates. Vet Rec 1975; 97: 447-449.
145. Öztürk E, Oktar M. Veteriner Fakültesi çalışanları ve öğrencilerinde Brucella seropozitifliği. AİBÜ Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Dergisi.2001; 3: 40-42.

146. Agasthya AS, Isloor S, Prabhudas K. Brucellosis in High Risk Individuals. Indian Journal of Medical Microbiology, 2007; 25: 28-31.
147. Sewell DL. Laboratory Safety Practices Associated with Potential Agents of Biocrime or Bioterrorism. Journal of Clinical Microbiology, 2003; 41: 2801-2809.
148. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Tezeren D, Güvener E, Dokuzoğuz B. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. Journal of Hospital Infection, 2004; 56: 223-227.
149. Grammont-Cupillard M, Berthet-Badetti L, Dellamonica P. Brucellosis from sniffing bacteriological cultures. Lancet, 1996; 348: 1732-1734 (letter).
150. Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappucinelli P. B.abortus infection in Microbiology Laboratories. Journal of Clinical Microbiology, 2000; 38: 2005-2006.
151. Taşbakan-Işıkgöz M, Yamazhan T, Gökengin D. Brucellosis: a retrospective evaluation. Trop Doct 2003; 33: 151-153.
152. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi 2001; 15: 433-437.
153. Alim A, Özdemir L, Arslan S, Nur N, Sümer H. Sivas'ın bir köyünde Brusella seroprevalansı. Toplum Hekimliği Bülteni, 2006; 25: 19-23.
154. Çolak H, Usluer G, Karagüven B ve ark. Kırsal Alanda Seroepidemiyolojik Bruselloz Araştırması, İnfeksiyon Dergisi, 1991; 5: 83-86.
155. Lopez MA, Migranas OR, Perez MA. Seroepidemiology of Brucellosis in Mexico, Salud Publica Mex, 1992; 34: 230-240.
156. Aydemir Ş. Zoonotik infeksiyonların veteriner hekimlik boyutu. Klimik. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 2005: 128-129.

6. EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a) **Araştırmanın Adı** : Elazığ Bölgesinde Riskli Meslek Gruplarında Brucella Seroprevalansının Araştırılması

b) **Araştırmanın İçeriği** : Brucella hastalığı açısından risk taşıyan meslek gruplarında antikor sıklığının belirlenmesi amacıyla serum örneklerinde brucellalara karşı oluşmuş antikorlar aranacaktır.

c) **Araştırmanın Amacı** : Elazığ bölgesinde kasap, veteriner, mezbaha çalışanı, peynircilik ve hayvancılık gibi riskli meslek gruplarında brucellanın güncel durumunu belirlemek, mevcut korunma önlemlerine ek olarak yapılabilecek yeni uygulamalar hakkında kişisel eğitime katkıda bulunmaktır.

d) **Araştırmanın Niteliği** : Epidemiyolojik tez çalışması

e) **Araştırmanın Süresi** : 1 yıl

f) **Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:** 250-300

g) **Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:** Çalışma için gönüllülerden 5 ml periferik venöz kan örneği aseptik şartlara uyularak alınacaktır. Alınan kanlardan Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında Rose-Bengal lam aglütinasyonu ve standart tüp aglütinasyonu testleri ile brucella antikorlarının varlığı araştırılacaktır

2. Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar

Yukarıda açıklanan araştırma için kan alınması sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

- Hafif tansiyon düşmesi
- Çok nadir olarak kanamanın uzaması

- Kan alınan bölgede küçük morluklar

3. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar

Bu araştırmada; alınacak kanlar ile gönüllülerin brucella açısından serolojik durumları belirlenerek test sonuçları gönüllülere bildirilecektir. Gönüllüler hem kendi durumları hakkında, hem de brucelloz hakkında bilgilendirileceklerdir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması

a) Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda uygulanacak tıbbi tedavi ve işlemler: Sorumlu hekim tarafından müdahale edilecektir.

b) Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir gönüllü olarak haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Dr. Gülsüm Güven Telefon: 0 (424) 233 35 55- 2388

5. Araştırma Giderleri

Araştırma kapsamındaki testler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

6. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma

a) Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

b) Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

c) Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

d) Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da

almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

7. Gizlilik

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiğinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümünce kullanılabilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

8. Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım. / / 2009

GÖNÜLLÜNÜN	ARAŐTIRMACININ
Adı-	Adı-
Soyadı :	Soyadı :
İmza :	İmza :
Adres :	Adres :

EK-2: Epidemiyolojik Form

.../.../.....

Elazığ Bölgesinde Riskli Meslek Gruplarında Bruselloz Seroprevalansının Araştırılması Konulu Çalışmaya Ait Epidemiyolojik Form

ADI-SOYADI :

YAŞI :

CİNSİYETİ :

MESLEĞİ :

MESLEĞİNDE :

KAÇINCI YILI :

DAHA ÖNCE

BRUSSELLA GEÇİRİP

GEÇİRMEDİĞİ :

AİLE ÖYKÜSÜ :

KÖYLE BAĞLANTISI :

HAYVANCILIKLA

UĞRAŞMA ÖYKÜSÜ :

TAZE PEYNİR YEME

ÖYKÜSÜ :

MEVCUT

ŞİKAYETLERİ :Ateş
Gece terlemesi
Halsizlik
Artralji
Bel ağrısı
Baş ağrısı
Myalji

ADRES VE TELEFON :

Laboratuvar Sonuçları

ROSE-BENGAL TESTİ :

**STANDART TÜP AGLÜTİNASYON
TESTİ** :

EK BİLGİLER :

7. ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Osmaniye’de doğdu. İlköğretimi İskenderun Demir-Çelik İÖÖ’nda, orta ve lise eğitimini İskenderun İstiklal Makzume Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 1992-2000 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde öğrenim gördü. 2000-2001 yıllarında Erzurum Oltu Verem Savaş Dispanseri’nde, 2001-2002 yılları arasında Osmaniye Mehmetli Sağlık Ocağı’nda, 2002-2007 yılları arasında Ankara 14 No.lu Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi’nde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.