

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

**BRUSELLOZDA MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN GEN
POLİMORFİZMİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Birhan AKBAYIR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle sürekli paylaşan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan AKBULUT, Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ ve Yrd. Doç. Dr. Affan DENK'e ve tezimin hazırlanma aşamasında bana vakit ayıran sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin çalışma aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD öğretim görevlisi Sayın Doç. Dr. Dilara Kaman'a teşekkürlerimi sunarım

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım kıdemlilerim Uzm. Dr. Özlem ÇAĞAŞAR, Uzm. Dr. Şafak ÖZER BALİN, Uzm. Dr. Kürşat KARADABAN, Uzm. Dr. Necmettin YILDIRIM, Uzm. Dr. Müge ÖZGÜLER, Uzm. Dr. Meral GÜLBENAT ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR, Uzm. Dr. Yasemin KIRIK, Uzm. Dr. Derya BESLENTİ'ye ve beraber çalışmakta olduğum Dr. Büşra TANIR, Dr. Sümeyye SELİM KARA, Dr. Hatice ÜDÜRGÜCÜ, Dr. İsa Ahmet BAL' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan, kliniğimizde görev yapan hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma ve klinik sekreterimiz Abdurrahman KARATAŞ'a teşekkür ederim. Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Cemil ÖZER, Biyokimya AD'da görevli Cengiz UÇAR ve Mehmet Ali TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Sevgileri ve destekleri ile hep yanımda hissettiğim canım aileme, bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili eşim Yılmaz AKBAYIR' a, hayatıma girdikleri andan beri neşe kaynağım olan biricik kızlarım Umut Sanem AKBAYIR ve Ömür Alin AKBAYIR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

İnfeksiyonlara karşı cevapta doğal (innate) ve kazanılmış (adaptive) immün sistemler önemli rol oynamaktadır. Doğal immünite organizmanın infeksiyonlara karşı savunmasında ilk basamağı oluşturur. Doğal immün sistem, periferik kandaki nötrofiller, mononükleer fagositler, epitelyal bariyerler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve infeksiyon etkeni olan patojenleri tanıyabilen bazı proteinleri içerir. Doğal immün sisteminin üyesi olan kompleman sistemi klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ana yol üzerinden aktive olmaktadır. Lektin yolunun aktivasyonu ile mikroorganizmaların opsonizasyon ve fagositozu, lizisi ve sonuçta gelişen inflamasyon şeklinde üç önemli biyolojik etki ortaya çıkar. Lektin yolu, mannoz bağlayıcı lektinin (MBL; mannan bağlayıcı lektin veya mannoz bağlayıcı protein) veya fikolinin birçok mikroorganizmanın yüzeyinde bulunan şeker gruplarına bağlanması ile başlar. Akut faz cevabının bir parçası olarak MBL karaciğer tarafından sentezlenip kana salınan kompleman sistemi proteinlerinden birisidir. Mannoz bağlayıcı lektin, antikor aktivasyonundan bağımsız olarak, maya, mantar, bakteri ve virus gibi birçok patojenin yüzeyindeki N-asetil-D-glukozamin, mannoz, N-asetilmannozamin, L-fruktoz ve glukozu özgül olarak bağlanarak mikroorganizmaların makrofajlar tarafından fagositozunu sağladığından bir opsonin olarak görev yapmaktadır. MBL bağlayan bu şekerler çoğunlukla memeli hücrelerinde bulunmamaktadır. MBL, mikroorganizmaların fagositozunu ve komplemanı klasik yoldan aktive ederek bu mikroorganizmaların lizisini sağlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; sağlıklı kontrol grubu ve bruselloz tanısı almış komplike ve komplike olmayan hasta grubunda, MBL geni kodon 54 polimorfizmi ile MBL serum düzeyi korelasyonunun değerlendirilmesi, mutasyon ile bruselloz gelişimi ve komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması ve bruselloz tanılı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum MBL düzeyinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada, herhangi bir komplikasyon (kardiyovasküler, osteoartiküler, genitoüriner v.b.) gelişmemiş ve tedavi almamış 20 bruselloz olgusu ve çeşitli komplikasyon gelişen 20 bruselloz olgusu olmak üzere toplam 40 kişilik hasta grubu alınmıştır. Kontrol grubu ise 50 kişilik sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Serum

ortalama MBL düzeyi Bruselloz olgularında tedavi öncesi 446.25±171.37 ng/ml iken tedavi sonrası 544.40±195,58 ng/ml, kontrol grubunda ise 688.25±175.41 ng/ml olarak saptandı (p<0.05). Komplikasyonlu olgular ile komplikasyon gelişmeyen olgular arasında tedavi öncesi MBL düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm hasta gruplarında tedavi sonrası MBL düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı oranda arttığı gözlemlendi. Tedavi sonrası düzeyler ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

40 olgumuzda MBL geni kodon 54 polimorfizmi sıklıkları karşılaştırıldığında; 30 (% 75) hastada AA genotipi, 7 (% 17,5) hastada AB genotipi ve 3 (% 7,5) hastada BB genotipi bulunmuştur. Kontrol grubunda ise 2 (% 4) hastada BB genotipine rastlanırken, AA genotipi 39 (% 78) kişide ve AB genotipi 9 (% 18) kişide saptandı. Hasta grubunda varyant allel (AB / BB) görülme sıklığı ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.450, OR = 0.98, 95%CI (0.33 – 2.92)).

Çalışmamız sonucunda MBL kodon 54 mutasyonu ile bruselloza yatkınlık ya da brusellozda komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Serum MBL düzeyleri ile Bruselloz hastalığı arasında anlamlı ilişki saptanmış olup komplikasyon gelişimi ile MBL düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mannoza bağlayıcı lektin, bruselloz, polimorfizm

ABSTRACT

MANNOSE-BINDING LECTIN GENE POLYMORPHISM IN BRUCELLOSIS

Innate and adaptive immune systems have important roles in the response to the infections. Innate immunity constitutes the first line of the organism defense against infections. The innate immune system involves peripheral blood neutrophils, mononuclear phagocytes, epithelial barriers, natural killer (NK) cells, and some proteins that can recognize the infectious agents--the pathogens. The complement system, which is a member of the innate immune system, is activated by three main pathways: classic, alternative, and lectin pathways. The activation of the lectin pathway leads to three important biological effects as the opsonization and phagocytosis, and the lysis of the microorganisms, and the inflammation ultimately occurred. The lectin pathway starts with mannose-binding lectin (MBL, mannan-binding lectin or mannose-binding protein) or ficolin binding to the sugar groups on the surface of many microorganisms. As a part of the acute phase response, MBL is one of the complement system proteins, which is synthesized in the liver and released into blood.

Mannose-binding lectin, independent from the antibody activation, acts as an opsonin since it ensures the phagocytosis of the microorganisms by the macrophages by specifically binding to N-acetyl-D-glucosamine, mannose, N-acetylmannosamine, L-fructose, and glucose on the surfaces of many pathogens such as yeasts, fungi, bacteria, and viruses. These sugars binding MBL are mostly present in mammalian cells . MBL activates the phagocytosis of the microorganisms and the complement system in the classic pathway, ensuring the lysis of the microorganisms.

The present study aims to evaluate the correlation of gene MBL codon 54 polymorphism with the serum level of MBL in a healthy control group and a group of patients with or without complications, who are diagnosed with brucellosis; to investigate the association between the development of brucellosis with mutation and the occurrence of complications; and to compare the pre- and post-treatment serum levels of MBL in the group of patients diagnosed with brucellosis.

The study will be conducted at the laboratories of Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Department of Medical Genetics and Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Firat University. The present study included a total of 40 patients, 20 of whom have been diagnosed with brucellosis, who do not have any complications (cardiovascular, osteoarticular, genitourinary, etc...), and have not received any treatment; and 20 of whom have been diagnosed with brucellosis and have complications. The control group composed of 50 healthy subjects.

While the mean serum MBL levels in patients with brucellosis was 446.25 ± 171.37 ng/ml before treatment, it was 544.40 ± 195.58 ng/ml after treatment and it was found as 688.25 ± 175.41 ng/ml in the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference in terms of pre-treatment MBL levels between the patients in which complication developed and the patients without complication. It was found that MBL levels after treatment have significantly increased in all patient groups when compared with the pre-treatment values. No significant difference was observed in after treatment levels in the control group.

When the frequency of the MBL gene codon 54 polymorphism was compared in 40 cases; AA genotype was found in 30 patients (75%), AB genotype was found in seven patients (17.5%) and BB genotype was found in three patients (7.5%). Whereas, in the control group, BB genotype was detected in two patients (4%), AA genotype was detected in 39 patients (78%) and AB genotype was detected in nine patients (18%). There was no statistically significant difference between the patient group and the control group in terms of variant allele (AB / BB) prevalence ($p = 0.450$, OR = 0.98, 95%CI (0.33 – 2.92)).

As a result of the current study, no significant correlation was detected between the MBL codon 54 mutation and a predisposition to brucellosis or the development of complications. A significant correlation was detected between serum MBL levels and brucellosis disease and no correlation was detected between complication development and MBL levels.

Keywords: Mannose-binding lectin, brucellosis, polymorphism

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Bruselloz Tanımı	2
1.1.2. Tarihçe	2
1.1.3. Epidemiyoloji	3
1.1.4. Bulaş Yolları	5
1.1.5. Bakteriyolojik Özellikler	6
1.1.5.1. Bakterinin Türleri	6
1.1.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri	7
1.1.5.2.1. Antijenik Özellikler	9
1.1.5.2.2. Genetik Özellikler	10
1.1.5.2.3. Dirençlilik Özellikleri	10
1.1.5.2.4. Antibiyotik Duyarlılığı	10
1.1.6. Patogenez	10
1.1.7. Klinik Bulgular	12
1.1.8. Relaps	13
1.1.9. Komplikasyonlar	14
1.1.9.1. Gastrointestinal Sistem	14
1.1.9.2. Hepatobiliyer Sistem	14
1.1.9.3. Lokomotor Sistem	15
1.1.9.4. Sinir Sistemi	15
1.1.9.5. Kardiyovasküler Sistem	16

1.1.9.6. Solunum Sistemi	16
1.1.9.7. Genitoüriner Sistem	16
1.1.9.8. Hematopoetik Sistem	17
1.1.9.9. Deri Komplikasyonları	17
1.1.9.10. Göz Komplikasyonları	17
1.1.9.11. Kulak Komplikasyonları	17
1.1.10. Tanı	17
1.1.10.1. Direk Tanı Yöntemleri	18
1.1.10.1.1. Gram Boyama	18
1.1.10.1.2. Kültür	18
1.1.10.1.3. Moleküler Testler	19
1.1.10.1.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	19
1.1.10.1.3.2. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)	19
1.1.10.1.3.3. Multipleks PZR ve Gerçek Zamanlı PZR	19
1.1.10.2. İndirek Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler)	19
1.1.10.2.1. Rose Bengal (RB) Testi	20
1.1.10.2.2. Spot Test (ST)	20
1.1.10.2.3. Brucellergen Deri Testi	20
1.1.10.2.4. Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA) (Wright Aglütinasyon Testi)	20
1.1.10.2.5. Diamino 6,9 Etoxy Acridin (Rivanol) veya 2-Merkaptoetanollü Aglütinasyon Testi	20
1.1.10.2.6. Coombs Testi (CT)	21
1.1.10.2.7. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)	21
1.1.10.2.8. İmmunfloresan Test (IFT)	21
1.1.10.2.9. Floresans Polarizasyon Testi (FPA)	21
1.1.10.2.10. Radioimmunoassay (RIA)	21
1.1.10.2.11. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	22
1.1.10.2.12. Brucella Dipstick Testi	22
1.1.10.2.13. Brucellacapt Testi	22
1.1.10.3. Radyolojik Tetkikler	22
1.1.11. Tedavi	23

1.1.12. Brucella türlerinde enfeksiyona duyarlılık	24
1.1.13. Kompleman Sistemi	25
1.1.13.1. Klasik Kompleman Yolu	26
1.1.13.2. Alternatif Kompleman Yolu	26
1.1.13.3. Lektin Yolu ve MBL	27
1.1.14. MBL molekülünün yapısı	28
1.1.14.1. MBL'nin fonksiyonları	28
1.1.14.2. MBL'nin moleküler genetiği	29
1.1.15. Serum MBL düzeyi ölçümü ve MBL Genotiplenmesi	31
1.1.15.1. MBL ve Klinik Önemi	31
1.1.15.2. MBL ve Transplantasyon	31
1.1.15.3. MBL ve Otoimmünite	32
1.1.15.4. MBL ve Vasküler Hastalıklar	32
1.1.15.5. MBL ve Enfeksiyon Hastalıkları	32
2. GEREÇ ve YÖNTEM	35
2.1. Genotip Araştırılması	37
2.2. İstatistiksel Analiz	37
3. BULGULAR	38
4. TARTIŞMA	57
5. KAYNAKLAR	72
6. ÖZGEÇMİŞ	92

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların laboratuvar değerleri	46
Tablo 2.	Kadın ve erkek hastaların laboratuvar değerleri	47
Tablo 3.	Kent ve kırsal alanda yaşayan hastaların laboratuvar değerleri	47
Tablo 4.	Hasta ve kontrol gruplarındaki MBL genotip sıklıklarının karşılaştırılması	49
Tablo 5.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hasta gruplarındaki MBL genotip sıklıklarının karşılaştırılması	50
Tablo 6.	Hasta grubunun genotiplerine göre başvuru sırasında sık görülen şikayetlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 7.	Hasta grubunun genotiplerine göre başvuru sırasında sık görülen fizik muayene bulgularının karşılaştırılması	52
Tablo 8.	Komplikasyonlu hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar verilerinin hastaların genotipleri ile karşılaştırılması	53
Tablo 9.	Komplikasyonsuz hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar verilerinin hastaların genotipleri ile karşılaştırılması	53
Tablo 10.	Komplikasyon ile başvuran hastalarda tedavi öncesi serum MBL düzeylerinin genotiplerinin karşılaştırılması	55
Tablo 11.	Komplikasyonsuz başvuran hastalarda tedavi öncesi serum MBL düzeylerinin genotiplerinin karşılaştırılması	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Dünyada insan brusellozu insidansı	4
Şekil 2.	Brusella morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2005	4
Şekil 3.	<i>B. melitensis</i> , gram boyama görüntüsü	8
Şekil 4.	MBL yapısı ve CRD; carbohydrate recognition domain	27
Şekil 5.	Kompleman sisteminin üç aktivasyon yolağı ve lektin yolu,	30
Şekil 6	(A) Mannoza bağlayan lektinin (MBL) geni ve şematik yapısı. (B) MBL geni 4 ekzon ve 3 introndan oluşmuştur.	31
Şekil 7.	Hastaların osteoartiküler komplikasyonlara göre dağılımı	38
Şekil 8.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların cinsiyete göre dağılımı	39
Şekil 9.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların klinik başvuru şekiline göre dağılımı	40
Şekil 10.	Hastaların yaşam alanına göre dağılımı	40
Şekil 11.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların yaşam alanına göre dağılımı	41
Şekil 12.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların mevsimsel dağılımı	42
Şekil 13.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların başvuru zamanına göre dağılımı	42
Şekil 14.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	43
Şekil 15.	Hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı	44
Şekil 16.	Komplikasyonlu bruselloz olgularının dağılımı	45
Şekil 17.	Hastaların STA değerlerinin dağılımı	48
Şekil 18.	Hastaların tedavi rejimlerinin dağılımı	49
Şekil 19.	Hasta ve kontrol grubunda MBL kodon 54 mutasyonunun dağılımı	50
Şekil 20.	Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hasta grubunda MBL kodon 54 mutasyonunun dağılımı	51
Şekil 21.	Komplikasyonsuz hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MBL düzeyleri	54
Şekil 22.	Komplikasyonlu hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MBL düzeyleri	55

KISALTMALAR LİSTESİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Antinükleer antikor
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATCC	: American Type Culture Collection
BACTEC	: Becton Dickinson
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CBC	: Tam kan sayımı
CDC	: Hastalık Kontrolve Korunma Merkezi
CRP	: C-reaktif protein
CT	: Coombs Testi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKO	: Ekokardiografi
ELİSA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMB	: Eosin Methylene-blue
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FPA	: Floresans Polarizasyon Testi
FRET	: Fluorescent Resonance Energy Transfer
IG	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
IFT	: İmmunfloresan Test
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KDO 2-keto-3	:deoksioktulosonik asit
KFT	: Kompleman Fiksasyon Testi
LPS	: Lipopolisakkarid
MDP	: Metilen difosfonat
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme

MBL	: MannoZ bağlayıcı lektin
OMP	: Dış membran proteinleri
OM	: Dış membran
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RB	: Rose Bengal
RES	: Retikulo endotelyal sistem
RF	: Romatoid faktör
RFLP	: Restriction Fragment Length Polimorphism
RIA	: Radioimmunoassay
RNA	: Ribonükleik asit
RSHM	: Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi
RTD	: Rutin test dilüsyonu
SDA	: Serum dekstroZ agar
ST	: Spot Test
STA	: Standart Tüp Aglutinasyon
TİT	: Tam otomatik idrar tetkiki
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TEE	: Trans özafagial ekokardiyografi
TMP-SMZ	: Trimetoprim/Sulfametoksazol
USG	: Ultrasonografi
X-Ray	: Direkt grafi

1. GİRİŞ

Bruselloz, tüm dünyada görülen en sık bakteriyel zoonozdur. *Brucella melitensis*, *Brucella suis* ve *Brucella abortus* insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Ülkemizin içinde bulunduğu Ortadoğu ve Akdeniz bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Ülkemizde insidansı yüz binde 25.7 olarak belirtilmektedir. Bildirilmeyen olguların varlığı nedeni ile insidansının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Brucella bakterileri fagositik hücrelerde çoğalmaktadırlar. Retiküloendotelial hücreleri tarafından alınan bakteriler makrofajlarda aylarca canlı kalabilmektedir. *Brucella* türlerinin ekzotoksin ya da endotoksin gibi virülans faktörleri, fimbriya ya da kapsül yapısı gibi klasik savunma mekanizmaları olmamasına rağmen, vücudun savunma hücrelerinden etkilenmemekte, hücre içine rahatlıkla girip üreyebilmektedirler. Bu nedenle *Brucella* türlerinin kendine özgü koruyucu mekanizmalara sahip olarak klinik tabloya yol açtığı düşünülmektedir.

Enfeksiyonların oluşumu mikroorganizmalar ile konağın bağışıklık sistemi arasında gelişen karmaşık ilişkilerin sonucudur. Aynı bakteri ile karşılaşılmasına rağmen her bireyde hastalık oluşmamakta ya da klinik olarak çok farklı tablolar gelişebilmektedir. Brusellozun oluşumunda çevre faktörlerinin yanında konak savunmasındaki pek çok genetik faktörün hastalığa yakınlıkta rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer hücre içi etkinliği olan bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda önemli olduğu düşünülen, çeşitli genetik polimorfizmlerin ve sitokinlerin, bruselloza yakınlıkta da araştırıldığı görülmektedir. Bu yapılar, özellikle konağın mikroorganizmalara karşı immünesinde önemli rolleri olan proteinler ya da bu proteinleri kodlayan genlerdir. Mannoza bağlayan lektin (MBL) mikroorganizmaların yüzeyindeki karbonhidratlara bağlanan kalsiyuma bağımlı bir proteindir. Patojenleri tanıyarak opsonin görevi yapmakta ve antikorlardan bağımsız olarak kompleman aktivasyonunun lektin yolağını başlatmaktadır. Bakteriler, mikobakteri, virüsler ve mantarlar gibi çeşitli mikroorganizmaların fagositer hücreler tarafından temizlenmesine yardımcı olmaktadır.

Mannoza bağlayan lektin, 10. kromozom üzerinde bulunan ve 10q11.2-q21'de lokalize olan MBL2 geni tarafından kodlanmaktadır. Ekzon 1 üzerinde kodon 54 (Glisin → Aspartat) ve kodon 57 (Glisin → Glutamat) nokta mutasyonları

bulunmaktadır. Bu polimorfizmler, MBL’de yapısal değişikliğe neden olarak fonksiyonlarını etkilemektedirler. Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde en sık kodon 54 polimorfizmi görölmektedir.

Mannoz bağlayan lektin çok farklı hastalıklarda çalışılmış bir moleküldür. Gerek gen polimorfizmleri, gerekse de serum düzeyleri birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün hastalıklarda, vasküler patolojilerde ve bir çok enfeksiyon etkeninde araştırılmasına rağmen, MBL’nin insanlarda bruselloza yatkınlığa etkisi ile ilgili yürütölmüş bir çalışma dışında literatürde çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda; sağlıklı kontrol grubu ve bruselloz tanısı almış komplike ve komplike olmayan hasta grubunda, MBL geni kodon 54 polimorfizmi ile MBL serum düzeyi korelasyonunun değerlendirilmesi, mutasyon ile bruselloz gelişimi ve komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması ve bruselloz tanılı hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum MBL düzeyinin karşılaştırılmasını amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Bruselloz Tanımı

Brucella cinsi bakterilerle oluşan brusellozis koyun, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri ve idrar gibi vücut sıvıları; iyi pişirilmemiş, kontamine süttten hazırlanan süt ürünleri, infekte hayvanların düşük materyalleri ile insanlara bulaşabilen; ateş, terleme, yaygın eklem ve kas ağrıları ile seyreden bir zoonozdur (1).

1.1.2. Tarihçe

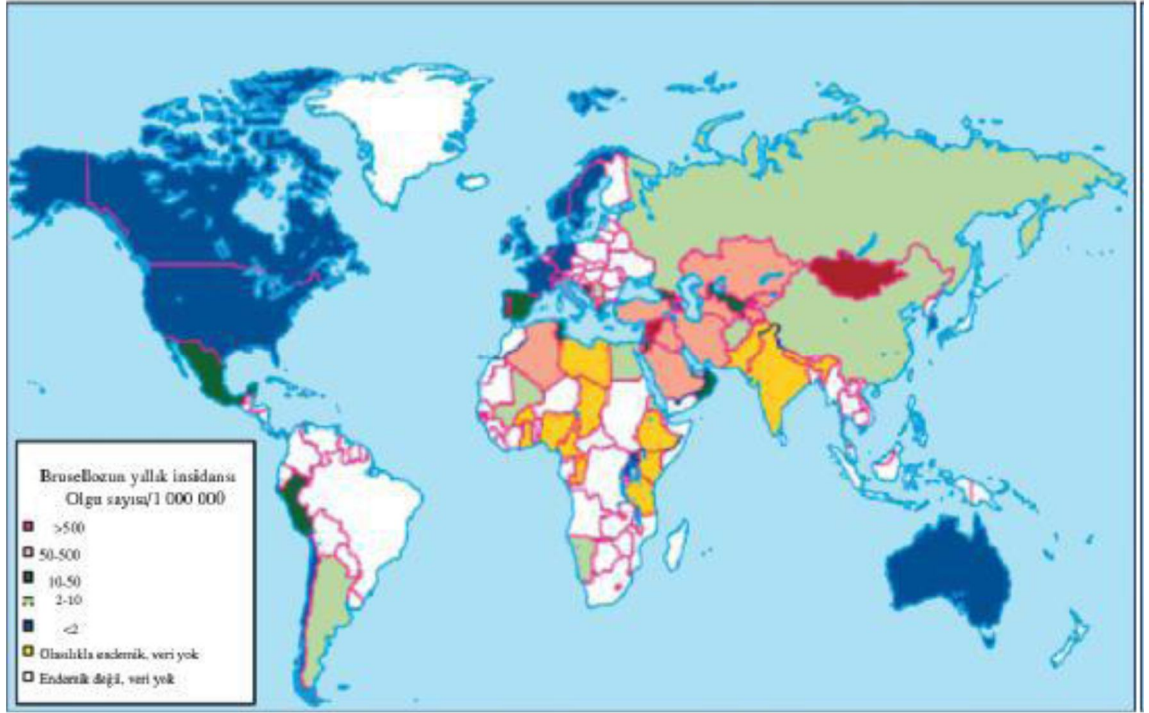
Bruselloz ilk defa 1861 yılında Kırım Savaşı sırasında İngiliz Ordusunda bir cerrah olan Marston tarafından Malta adasındaki İngiliz askerlerinde görölen Akdeniz ateşi olarak isimlendirilen klinik tabloyu tanımlamıştır. Hastalık etkeni Bruce tarafından “Malta humması” nedeni ile ölen hastaların dalak pulpasından izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak isimlendirilmiştir. Zammit 1905 yılında Malta’da bruselloz rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş ve o dönemde askeri personelin, pastörize edilmemiş keçi sütünü tüketmesi engellenerek hastalık hastalık insidansında dramatik azalma sağlanmıştır (1, 2). Domuzlarda bruselloz ilk olarak 1909 yılında Huntyra tarafından Macaristan’da bildirilmiştir. Traum 1914

yılında Amerika Birleşik Devleti (ABD)'nin Indiana eyaletinde prematüre doğan domuz yavrularından *Brucella suis*'i (*B. suis*) izole etmiştir. Koçların epididimit etkeni olan *Brucella ovis* (*B. ovis*) 1952 yılında ilk kez Yeni Zelanda'da izole edilmiştir. 1953 yılında Buddle ve Boyes bu etkeni *B. melitensis*'in bir varyantı olarak değerlendirmişlerdir. Etkene ismi 1956 yılında verilmiştir. Stoenner ve Lockman 1957 yılında ABD'nin Utah eyaletinde *Brucella neotomae*'i (*B. neotomae*) 1957 yılında çöl ratlarından izole etmişlerdir. *Brucella canis* (*B. canis*) 1966 yılında av köpeklerinde abortusla seyreden bir salgının araştırılması sırasında izole edilmiş ve 1968 yılında Carmicheal ve Bruner tarafından isimlendirilmişti (2, 3). 1994 yılında İngiliz araştırmacılar İskoç sahillerindeki deniz memelilerinin leşlerinden bu araştırmadan bağımsız olarak Amerikalı araştırmacılar ise Kaliforniya'da yakalanan bir yunus balığında daha önce bilinmeyen bir *Brucella* türü izole etmiş, bu izolatların ayırıcı metabolik profilleri, boya sensitivite ve faj sensitivite birbirinin aynı ve *Brucella maris* (*B. maris*) olarak adlandırılmışlardır (2). Ülkemizde ilk defa 1915 yılında Kuleli Hastanesi'nde Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından bir erde, 1931 yılında Zühtü Berke sığırlardan; 1943 yılında Golem, 1944 yılında ise Köylüoğlu ve Aktan koyun ve keçilerden *Brucella* cinsi bakterileri izole etmişlerdir (4).

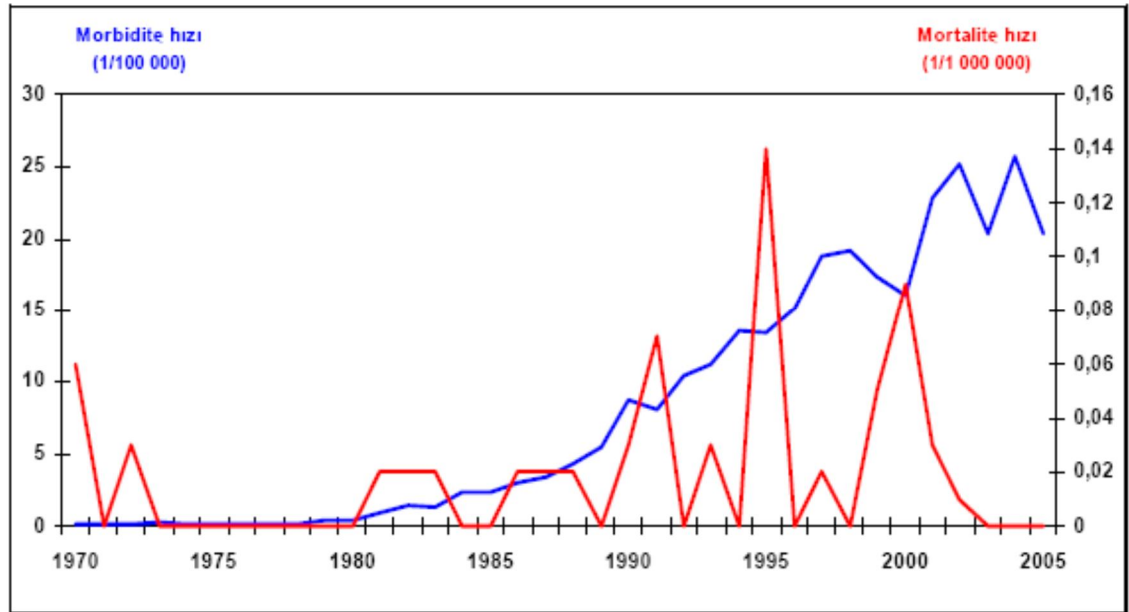
Ülkemizde hastalık ilk olarak Malta Adasında saptandığından "Malta Humması" veya "Akdeniz humması" olarak anıldığı gibi, klinik seyirdeki tipik ateş trasesine göre "dalgalı humma (undulent fever)", *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı", hastalığın hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de halk arasında "mal hastalığı" gibi isimler de alır (1).

1.1.3. Epidemiyoloji

Bruselloz, en sık görülen zoonotik hastalıklardan biridir. Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir. Ancak Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir. Gelişmekte olan ülkelere önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir. Dünyada insan brusellozu insidansı Şekil 1'de görülmektedir (5).



Şekil 1. Dünyada insan brusellozu insidansı (5)



Şekil 2. Brucella morbidite ve mortalite hızları, Türkiye, 1970-2005 (5)

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı (0.1/100000), 2005 yılına gelindiğinde 14644’e ulaşmıştır (20.32/100000) (5).Türkiye’de insan brusellozunun yıllara göre dağılımı Şekil 2’de görülmektedir (5).

Ülkemizde hastalık bildirimlerinin halen yeterli düzeyde olmadığı dikkate alınır, olasılıkla gerçek bruselloz prevalansı sanıldığından daha yüksektir. 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre bruselloz morbidite hızının en yüksek olduğu iller; Siirt, Van, Iğdır, Batman, Ardahan ve Aksaray olarak bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı'na 2005 yılında Rize ve Bartın illerinden bruselloz olgusu bildirilmemiştir (5).

Ülkemizde brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01 olarak bildirilmiştir. Hastalık etkeni olarak en sık izole edilen tür *B.melitensis*'tir. Ulaşılabilen yayınlara göre Türkiye'de *B. suis*'e bağlı bruselloz bildirimine rastlanmamıştır (5). Brusella bakterileri insanlara; pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokulasyonu ile enfekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması yollarıyla bulaşır. İnsandan insana bulaş çok nadirdir, yayınlarda cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular ve intrauterin geçtiği tahmin edilen bir olgu bildirimini ile birlikte olası anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır (6-8). Bruselloz için pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ülkemizde temel bulaş kaynağıdır (3, 4).

Hayvan yetiştiriciler, laboratuvar çalışanları, mezbaha işçileri, veteriner hekimler ve sağlık memurları, et sanayisinde çalışanlar bruselloz açısından riskli gruplardır. Ülkemizde hastalık en sık koyunların yavruleme dönemleri ile peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir (9, 10). Ülkemizde özellikle hayvancılığın yoğun olarak yapıldığı kırsal bölgelerinde daha sık görülmektedir (5). Hastalık çoğunlukla genç ve orta yaşlı erişkinleri tutmaktadır. Türkiye'de bruselloz tanısı alan olguların %50-60'ı 20-50 yaş arasındadır. Çocuklar, hastaların %10-15'ini, 65 yaş üzeri olgular %10'unu oluşturmaktadır. Bruselloz olguları arasında cinsiyet açısından önemli bir fark görülmemiştir (2, 9,11).

1.1.4. Bulaş Yolları

Süt kanallarında yerleşen bakteriler sonucunda hayvan memesinin önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğu ve bazen hayvanın yaşamı boyunca sütü enfekte ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında hasta hayvanların idrar, plasenta ve diğer sekresyonlarında da *Brucella* bakterisi bulunur. İnsana bulaş; enfekte aerosollerin inhalasyonu veya konjunktivaya inokulasyonu veya pastörize olmayan süt ve süt

ürünlerinin (taze peynir, krema, tereyağ, dondurma) gastrointestinal sistemden alınması derideki sıyrık ve kesilerden enfekte hayvan veya sekresyonları ile direk temastır. Propiyonik ve laktik asit fermentasyonu nedeniyle kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaş riski düşüktür (5, 6). Et genellikle çiğ yenmediğinden ve kas dokusu içerisindeki mikroorganizma sayısı düşük olduğundan dolayı et ürünleri nadiren enfeksiyon kaynağıdır. Nadiren az pişmiş dalak ve karaciğer yenilmesi hastalığının bulaşına neden olabilir. İnsandan insana bulaş sık değildir. Bakteri insan spermlerinden izole edilmiş olsa dahi seksüel geçiş tartışmalıdır. Doku nakliyle ve kan transfüzyonu ile bulaş bildirilmiştir. Hamilelik sırasında brusellozis düşük için risk oluşturabilir ve neonatal enfeksiyon vakaları transplasental ya da perinatal geçişin mümkün olabileceğini düşündürmektedir (6, 12). Ülkemizde temel bulaş yolu çiğ süttten yapılan peynir ve yağlarla olur (1). Bruselloz çiftçiler, veterinerler, mezbaha çalışanları, laboratuvar personeli için meslek hastalığıdır. Laboratuvar kaynaklı bruselloz, laboratuvarlarda uygun biyogüvenlik tedbirlerinin olmadığı ülkelerde önemli problemdir. *Brucella* türleri'nin risk grubunu Dünya Sağlık Örgütü, III olarak belirlemiştir. Bu da maruz kalanlar için riskin yüksek olduğunu göstermektedir. Laboratuvarlarda salgınlar bildirilmekle birlikte insidansı % 2 olarak bildirilmiştir (3, 4,13). İnhalasyon yoluyla edinilmesi halinde enfektif doz çok düşüktür ve bu durum laboratuvar çalışanları için tehlike oluşturmasının yanı sıra *Brucella* türleri'ni biyoterorizm ajanı haline de getirmektedir (14).

Laboratuvar kaynaklı bruselloz insidansı, ülkemizde yapılan bir çalışmada risk altındaki sağlık personeline % 18, çalışma yılı başına ise bu oran %8 bulunmuştur (15). Laboratuvar personeline bulaş, iğne yaralanmaları sonucu inokülasyon, inhalasyon, direk temas, göz, ağız ve buruna enfekte materyalin sıçraması sonucu deri ve mukozaların kontaminasyonu ile olmaktadır. Enfekte materyale maruziyet sonrası enfeksiyon gelişme oranı, bulaş yoluna ve kontamine materyaldeki bakteri miktarına göre değişmekle birlikte % 30-100 olarak bildirilmiştir (3, 13).

1.1.5. Bakteriyolojik Özellikler

1.1.5.1. Bakterinin Türleri

Brucellaceae, *Protobacteria* filumunun *Alphaproteo* bacteria sınıfının *Rhizobiales* bölümünün üyesidir. *Rhizobiales*'in diğer üyeleri arasında insanlarda

hastalık yapan *Bartonella*'da bulunur. *Brucella* genusu kültür, konaklarına, metabolik ve antijenik özelliklerine göre sekiz türe ayrılmaktadır. Yapılan DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarında aralarında % 95'den fazla homoloji olduğu ve hepsinin *B. melitensis*'in bir alt türü olduğu gösterilmiştir (3, 12).

i. *B. abortus*: Primer olarak sığırları ve diğer bovidae'leri infekte etmekte, dokuz adet biyovarı mevcuttur (1, 2).

ii. *B. melitensis*: İnsanda görülen akut brusellozun en sık nedenidir. Üç adet biyovarı mevcuttur Primer olarak koyun, keçiyi infekte etmektedir (1, 2).

iii. *B. suis*: Beş adet biyovarı mevcuttur tüm biyovarı insanda hastalık oluşturabilir (1, 4).

iv. *B. neotomae*: Sadece çöl farelerinden sınırlı coğrafik bölgede izole edilebilmiştir ve insanda patojenik olduğu yönünde bir bilgi bulunmamaktadır (3, 4).

v. *B. ovis*: Serolojik ve çevresel veriler insanda subklinik enfeksiyon oluşturabileceğini desteklemesine karşın enfeksiyona neden olduğu gösterilmemiştir (3, 4).

vi. *B. canis*: Köpeklere yüksek özgüllük göstermekte fakat insanda nadiren enfeksiyona neden olmaktadır (3, 4).

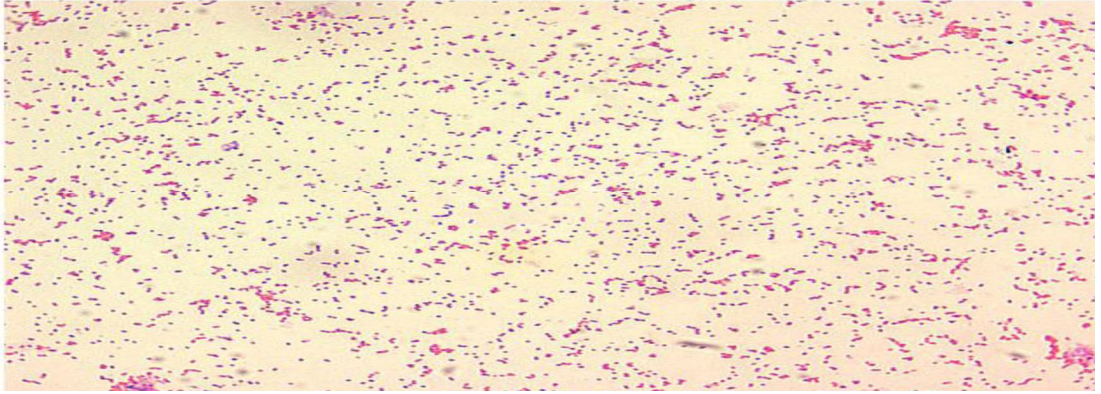
vii-viii. *Brucella pinnipediae* (*B. pinnipediae*), *Brucella cetecae* (*B. cetecae*):

Fok ve ayıbalıklarından izole edilenlere *B. pinnipediae*, yunus ve balinalardan izole edilenlere ise *B. cetecae* isimleri tür ismi olarak verilmiştir (3). İnsanlar birkaç *Brucella* türü ile infekte olabilirse de dünya genelindeki olguların çoğundan *B. melitensis* sorumludur. *B. Melitensis*'i *B. suis* izlemektedir. *B. abortus* ise insanlarda daha hafif seyirli enfeksiyonlar oluşturmaktadır (16).

1.1.5.2. Mikrobiyolojik Özellikleri

0,5-0,7 µm eninde, 0,6-1,5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde olan *Brucella* türleri Gram negatif bakterilerdir. Moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (Braunien hareket).

Tek olarak, daha az sıklıkla ikili zincirler ve küçük kümeler halinde bulunabilirler.



Şekil 3. *B. melitensis*, gram boyama görüntüsü .(Kaynak 210'dan alınmıştır)

Kapsül S şeklinde mukoid koloni oluşturan suşlarda gösterilebilir. Bu kapsül pasajlarda ve R koloni şekillerinde, kaybolur. Zorunlu aeropturlar ancak *B. abortus* ile *B. suis*'in birçok biyovarı üreyebilmek için karbondioksite gereksinim duyarlar (3, 4).

Tüm suşlar katalaz pozitif iken bazı suşlar oksidaz pozitifdir. Birçok suş içerdiği nitrat redüktaz sayesinde nitratları nitritlere indirgeyebilir. Sülfür içeren aminoasitlerden H_2S oluşturma özelliği türler ve biyovarlar arasında farklılıklar gösterir. Proteolitik aktiviteleri zayıftır, jelatini eritemezler veya eritrositlerde hemoliz yapamazlar. Üreaz aktivitesi değişken olup *B. suis* ve *B. canis* yüksek üreaz aktivitesine sahip iken *B. ovis*'in üreaz aktivitesi hiç yoktur. Voges-Proskauer reaksiyonu oluşturmazlar. Metil kırmızısı testi olumsuz olup glikozdan asit oluşturmaz ve tek karbon kaynağı olarak sitratı kullanmazlar (3, 4, 17).

Brucella'nın tür seviyesinde identifikasyonu için gerekli testler; tiyonin ve bazik fuksin boyalarına olan duyarlılık, hızlı üre hidrolizi, H_2S üretimi, rutin test dilüsyonunda (RTD) ve $RTD \times 10^4$ 'de, Tbilisi fajı ile lizisi içermektedir. Serum dekstroz agar veya diğer saydam besiyerlerinde 48. saatten sonra şeffaf, yüzeyden kabarık, konveks, parlak yüzeyli koloniler oluştururlar. Doğada S ve R koloni oluştururlar. Optimal üreme ısıları $37^\circ C$ 'dir ($20-40^\circ C$ arasında üreyebilirler) ve optimal üreyebildikleri pH ise 6.6-7.4 arasındadır. Kökenlerin çoğu üreyebilmek için çeşitli tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin, aminoasitler içeren karmaşık besiyerlerine gereksinim duyarlar. Besiyerlerine kan ve serum eklenmesi bakterinin üremesini kolaylaştırır (3, 4-17). Bakteri ısı ve pastörizasyona oldukça duyarlıdır. $60^\circ C$ 'de 10 dakikada, % 0.1 fenolde 15 dakikada tahrip olur. Sterilizasyondan emin olmak için $85^\circ C$ de ısıtılması gerekir (4). Bakteri ahır

tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Toprakta 10 hafta, gübrede 2 yıldan fazla yaşayabilir. 4-8°C’de saklanan keçi peynirinde 6 aydan daha fazla süre yaşadığı gösterilmiştir. Çiğ süttten yapılmış tuzsuz krema yağında buzdolabında 142 gün, düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 tuz içeren salamura peynirde ise 1 ay yaşayabilir. Tereyağında 4 ay, oda ısısında bekletilen peynirde ise 2 ayda ölmektedir. Tulum ve kaşar peyniri uzun süre bekletildiği için, yoğurt ise yüksek asiditeye sahip olduğu ve süt kaynatılarak hazırlandığı için bu ürünler ile *Brucella spp* bulaşmamaktadır. Isıtılmaya, dezenfektanlara ve iyonizan radyasyona dayanıksızlardır. Pastörizasyon ile ölürlür (3, 4, 18).

1.1.5.2.1. Antijenik Özellikler

Brucella’ların yüzey katmanları; en içteki sitoplazma membranı, bunu çevreleyen sert peptidoglikan tabakası ve fosfolipid-lipopolisakkarit (LPS)-dış membran proteinleri (OMP) içeren dış membrandan (OM) meydana gelir. Ekzotoksinleri olmayan bakterilerin hücre duvarı endotoksinleri enterik basillerinkine benzer biyolojik etki gösterir (4, 19).

Brucella’nın ana yüzey antijeni lipopolisakkarit (LPS) kompleksidir. Bu yapıya karşı oluşan antikorlar aglütinasyon, kompleman birleşmesi, ELİSA, Rose Bengal, veya floresan antikor gibi serolojik deneyler kullanılarak belirlenebilmektedir. Tüm bir hücre veya saflaştırılmış LPS antijeni bu işlemler için kullanılmaktadır. LPS serolojinin özgüllüğü biyovarlara ve kolonial faza bağlıdır (17).

Bütün S şekli *Brucella* suşlar arasında çapraz reaksiyon görülebilmektedir. Çapraz reaksiyon pürtüklü (R) suşlar arasında da görülebilmektedir. S şeklindeki *Brucella* suşları ile *E. coli* O:116 ve O:157, *Salmonella*’lar, *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica* O:9 bakterileri arasında çapraz reaksiyonlar saptanmıştır. Çapraz reaksiyondan sorumlu olan kısım, belirtilen tüm bu bakterilerde ortak olarak bulunan, SLPS’ lere bağlı karbonhidratın O zincirindeki 4-6 dideoksi-4-amino-D-mannoz, (Nacil-Dperozamin) bölgesidir (4, 19).

1.1.5.2.2. Genetik Özellikler

Brucella cinsi *Protobacteria alfa 2* alt grubunda bulunan *Rhizobiaceae* ailesinde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıf genellikle toprakta yaşayan ve parazitik özellik taşımayan bir özelliğe sahip bakterileri içermektedir. *Brucella* genomu ortalama 3.5×10^6 baz çifti büyüklüğüne sahip olmakla birlikte *B. suis biyovar 3* diğerlerinden farklı olarak 2×10^6 baz çifti içeren büyük veya 1.5×10^6 baz çifti içeren küçük bir kromozoma sahip olabilmektedir. Biyovar ve türler arasında delesyon ve insersiyondan kaynaklanan kromozom büyüklüğü ve kromozom düzeni açısından küçük farklılıklar olabilmektedir (14, 17).

1.1.5.2.3. Dirençlilik Özellikleri

Plazmidlerin kodladığı antibiyotik direnci doğal *Brucella* suşlarında gösterilememiştir. *B. abortus* deneysel ortam koşullarında *E. coli*'den elde edilen plazmid ile infekte edilmiş ve direnç bu şekilde transfer edilebilmiştir (17). Genetik değişimi gösteren ipuçları seyrekdir. Yapılan çalışmalarda ayrıntılı bir şekilde transdüksiyon gösterilememiştir. Cinse özgü bakteriosinlerin varlığı kabul edilmemektedir (13, 15, 7).

1.1.5.2.4. Antibiyotik Duyarlılığı

Antimikrobiyal maddelere duyarlılık en iyi agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmektedir. Serum dekstroz agar (SDA) besiyeri birçok suş için uygun bulunmuştur. Bruselloz tedavisinde sadece sınırlı sayıda antibiyotik etkilidir. Bunlar arasında bazı aminoglikozidler, florokinolonlar, tetrasiklinler, rifampisin, rifapentin ve kotrimoksazol bulunmaktadır. Penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler in vitro etkili olmalarına karşın tedavide etkisizdirler. Kotrimoksazol ve florokinolonlar tek başlarına eşik seviyesinde etki gösterir, diğer antibiyotiklerle kombine halde kullanılmaları daha yararlıdır (17, 20).

1.1.6. Patogenez

Brucella türleri makrofajlar içerisinde yaşayan, Retikulo endotelial sistem (RES) hücrelerini enfekte eden ve replikasyonu endoplazmik retikulumda olan fakültatif intrasellüler bakterilerdir. *Brucella* türleri ekzotoksin ve endotoksin gibi klasik virulans faktörleri olmayan, fagositik ve fagositik olmayan hücreleri enfekte eden bakterilerdir. Nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençli olup programlanmış

hücre ölümünü inhibe ederek makrofajlar ve fagositler içerisinde replike olabilirler (2, 12-13). *Brucella* bakterisi vücuda gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk olarak bölgesel lenf bezlerinde çoğalır ve buradan hematogen yolla karaciğer, dalak, kemik iliği gibi RES organlarına yayılır. Enfekte makrofajlar insan vücudunda eklemler, beyin, kalp, kemikler gibi özel bölgelerde lokalize olarak endokardit, artrit, menenjit ve osteomyelitte neden olabilir (1, 2, 13). Bazı *Brucella* türleri monositik fagositler içerisinde immün sisteme rağmen proliferasyon olarak kronik enfeksiyona neden olabilir. İmmün sisteme rağmen monositik fagosit hücrelerinde yaşama çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. *B. suis* enfekte ettiği monosit ve makrofajlarda hem apoptozu engelleyerek konak hücrelerinden eliminasyonunu önler hem de enfekte makrofajlardan TNF- α üretimini engelleyerek konak hücre içerisinde canlılığını koruyabilir. TNF- α üretiminin inhibisyonu iki olası mekanizma ile açıklanabilir; 1) *Brucella* Omp25, insan makrofajları üzerindeki reseptör ile etkileşime girer, 2) Omp25 makrofaj aktivasyonu için antagonist olan bakteriyel proteinlerin salınımına neden olur. *Brucella*, makrofajlardan salınan majör sitokin olan TNF- α ekspresyonunu inhibe eder (13, 17). Brusellozdaki immün cevapta makrofajlarla birlikte $\gamma\delta$ T-reseptörlerini içeren T-lenfositler de rol alır. Bunlar periferik kandaki T hücrelerinin % 0.5-4'ünü oluştururlar. İnsanlardaki $\gamma\delta$ T hücrelerinin önemli kısmı (% 90) V γ 9 ve V δ 2 bölgelerini içeren TcR'ı kullanırlar ve *Brucella* ile enfekte olan monositler V γ 9 ve V δ 2 T hücrelerini aktive ederler ve hücrelerden TNF- α ve IFN- γ üretimi olur; böylelikle bakterinin makrofajlar içerisinde çoğalması önlenir. Bu hücreler enfeksiyona erken cevapta önemli rol oynar. Bu nedenle enfeksiyonun kronikleşmesi veya eliminasyonu, makrofaj ve V γ 9V δ 2 T hücrelerinin arasındaki dengeye bağlıdır (13, 21).

Tümör nekrozis faktör- α düzeyleri yapılan bir çalışmada aktif brusellozda saptanamaz düzeyde iken başka bir çalışmada IFN- γ ve diğer inflamatuvar hücre düzeyleri ile birlikte artış izlenmiş ve brusellozun takibinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) artışı ile korelasyon gösterdiği gözlemlenmişken, IL-12'nin ise esas olarak IFN- γ üretiminin kontrolünü sağlaması ile bruselloz patogeneğinde rol aldığı vurgulanmıştır (21, 22).

Brusellozda hücrel immün sistem yanında humoral immün sistem de aktive olmaktadır. Esas olarak hücrel immün sistem iyileşmede rol oynamakla birlikte humoral antikorlar da *Brucella* enfeksiyonuna karşı koruyucu olmaktadır. *Brucella* enfeksiyonunda ilk önce IgM antikorları yükselirken, ikinci haftada IgG antikorlarında artış izlenir. IgA antikorları ise hastalığın erken safhalarında yükselir, ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır. Tedavi sonrası IgG antikorlarındaki düşüş IgM antikorlarına göre daha hızlı olmakta ve IgM antikorları aktif enfeksiyon olmamasına rağmen aylar ve yıllarca düşük titrede pozitif kalabilmektedir. Altı aydan uzun süre IgG ve IgA antikorlarının yüksek kalması kronik enfeksiyonu veya relapsı gösterir (2, 13).

Brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü epitelooid hücreler, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve dev hücrelerle çevrili granülomlar, oluşturur. *B. abortus* enfeksiyonları için granülom cevabı karakteristik olmakla birlikte, *B. melitensis* enfeksiyonlarında granülom yapıları daha küçük olup genellikle toksemi ile birliktelik gösterir. Granülomlar kalsifikasyonla ve fibroz ile iyileşir. *B. suis* enfeksiyonunda ise daha çok eklemlerde ve dalakta kronik apse formasyonu izlenir. Brusellozda karaciğer hemen her orguda tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle düşük düzeydedir (2, 13, 23). *Brucella* bakterisi büyük eklem ve vertebralarda da yerleşebilir. En çok tutulan periferik eklemler kalça, diz ve dirseklerdir. Spondilite daha çok yaşlılarda rastlanır ve paraspinal apse gelişebilir (1, 2).

Hastalığın seyri sırasında görülebilen vaskülit, eritema nodozum ve çeşitli cilt döküntülerinin immün komplekslere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda antinükleer antikor (ANA) veya romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanmıştır (1).

1.1.7. Klinik Bulgular

Bruselloz, sistemik bir hastalık olup genelde inkübasyon süresi 2-4 hafta arasında değişmektedir. Semptomların süresine göre hastalık akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) veya kronik (>1 yıl) olarak sınıflandırılır. Hastalık sırasında organ tutulumları ise fokal veya lokalize olarak tanımlanır. Fokal tablo akut formun komplikasyonu olarak görülebileceği gibi kronik brusellozun klinik bulgularını da oluşturabilir (1, 3, 13, 16).

Nonspesifik semptomlara sahip olan bruselloz kendini genellikle ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları ile gösteren enfeksiyon hastalığıdır. Artralji hastaların % 85'inde izlenir. Lenfadenopati % 10-20 oranında, splenomegali veya hepatomegali olguların % 20-30'unda vardır. Bruselloz tanısı konmadan önce hastalar genellikle ateş yüksekliği nedeni ile nonspesifik antibiyotik tedavisi aldıkları için klinik bulgularda farklılıklar görülmekte ve kan kültüründe bakteriyi izole etme oranı düşmektedir (13, 17).

Bazı hastalarda, hastalığın semptom ve bulguları görülmeyebilir. Tanı pozitif seroloji ile konur. Asemptomatik veya subklinik bruselloz olarak tanımlanan bu tablo genellikle çiftçiler, mezbaha çalışanları ve veterinerlerde gözlenir. Akut formda ise çoğunlukla ateş, % 85'inden fazlasında 38,5°C'nin üzerindedir ve bu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, miyalji ve artralji vardır. Splenomegali ve hepatomegali % 6- 35 oranında vardır. Herhangi bir organ tutulumu olmakla birlikte en sık artrit (% 40-50) izlenir. Eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi alan veya yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenen form ise subakut form olarak adlandırılır. Bu form, ülkemizde nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedenlerinden biridir. Semptomlar genellikle ılımlıdır ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir. Kronik bruselloz da ise hastalar genellikle psikonevrozdan, terlemeden ve kilo kaybından yakınırırlar. Semptomlar kronik yorgunluk sendromuna benzer. Ateş nadirdir ve lokalize enfeksiyonlar izlenebilir. Kronik brusellozda semptomlar uzun süre sonra tekrarlayabilir. İyileşmenin gecikmesinin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (23, 24).

1.1.8. Relaps

Tedaviden sonraki 12 ay içinde IgG sınıfı antikor düzeyinde artış olması ile birlikte enfeksiyona ait belirti veya bulguların tekrarlaması, yeni patolojik radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edilir. Olguların % 10 kadarında relaps görülmektedir. Bakteriyolojik relaps çoğunlukla tedavinin kesilmesinden 3-6 ay sonra gerçekleşir. Relaps için predispozisyon oluşturan durumlar; hastaların ilk tanı döneminde yetersiz veya etkinliği az olan antibiyotik tedavisi almaları, hastalığın başlangıcında pozitif kan kültürünün olması, erkek cinsiyet ve trombosit sayısının $\leq 150.000/\text{mm}^3$ olmasıdır. Relapsda klinik ve laboratuvar bulguları başlangıç

hastalığından daha hafif seyirlidir. Genel olarak kombinasyon tedavisi, monoterapiye göre relapsla daha az ilişkilidir. Relapsların temel nedenleri arasında uzun tedavi süresinin tamamlanmasındaki başarısızlıklar ve cerrahi drenaj gerektiren enfeksiyon odaklarının varlığı yer almaktadır. Hemen hemen tüm relapslar antibiyotik tedavisinin tekrarlamasına cevap verirler (25, 26).

1.1.9. Komplikasyonlar

Brucella enfeksiyonları, akut sistemik belirtilerin yanı sıra özgül organ tutulumuyla da ortaya çıkabilir. Brusellanın kardiyovasküler ve santral sinir sistemi enfeksiyonları halen tedavileri en zor olan komplikasyonlarıdır (2, 3).

1.1.9.1. Gastrointestinal Sistem

En sık görülen gastrointestinal komplikasyonlar; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı olup bazen ishal veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem şikayetleri de bruselloz hastalarının yaklaşık % 70'inde vardır. *B. melitensis*'e bağlı koliti olan bazı hasta gruplarında radyografik ve histolojik olarak akut ileit gösterilmiştir. Bruselloza bağlı gastrointestinal kanama da görülebilir (24, 27).

1.1.9.2. Hepatobiliyer Sistem

Brusellozda hepatosplenomegali ile birlikte karaciğer enzimlerinde hafif artış hastaların %50'sinde görülür. Bu bulgular granümatöz veya nonspesifik hepatite bağlıdır. Brusellozda karaciğer ve dalağın etkilenmesi genelde hafiftir ve antimikrobiyal tedavi ile düzelir. *B. abortus* enfeksiyonu sarkoidozdan ayıramayan granülom yapıları ile karakterizeyken, *B. melitensis*'de lezyonlar, mononükleer hücrelerin çevrili olduğu küçük nekroz odaklarından, viral hepatite benzeyen yaygın nonspesifik inflamasyona kadar değişen bir tablo sergileyebilir (1, 17). Bazı olgularda epiteloid granülomlar bildirilmiştir. Bruselloma olarak da tanımlanan granülamatöz lezyon, brusellozun endemik olduğu bölgelerde sık görülür. Klinik ve serolojik bulgularla birlikte bilgisayarlı tomografide lezyon sınırlarının düzensiz olması, kontrast tutulumunun gözlenmesi ile tanıya gidilir (27). Brusellozda izlenen hepatitte inflamasyon şiddetli de olsa siroz gelişmez. Antimikrobiyal tedavi ile düzelir. Cerrahi müdahale gerektiren süperatif karaciğer apsesi *B. suis* ve *B. melitensis* enfeksiyonlarında bildirilmiştir. Brusellozda nadir de olsa spontan peritonit ve akut kolesistit görülebilir (23, 27).

1.1.9.3. Lokomotor Sistem

Osteoartiküler komplikasyonlar %10-85 oranında görülmektedir. Enfeksiyonun yayılımı ve ağırlığı mikroorganizma virulansına bağlı olmakla birlikte konak savunması da bu yayılımda denge unsuru olarak görev almaktadır. *B. Melitensis*'e bağlı gelişen olgularda klinik tablonun daha ağır olduğu gözlemlenmiştir (1, 16).

Osteoartiküler tutulum kendini klinikte artrit, spondilit, sakroileit, osteomyelit, tenosinovit ve bursit gösterir. Sakroileit ve spondilit en sık bildirilen osteoartiküler komplikasyonlardır. Sakroileit her iki cinste, genç ve yaşlılarda izlenirken spondilit daha çok yaşlı erkeklerde izlenir, radyolojik bulgular genellikle normal olduğu için tanı koyması güçtür. Eklem tutulumu ağırlık binen büyük eklemlerde küçük eklemlere göre daha sık olmaktadır (24).

Spinal brusellozda kanlanması zengin olan üst son plak tutulumu sık görülürken, nadiren alt son plak tutulumu da izlenir. Spinal brusellozda öncelikle vertebra cisminin tutulumu ve buradan da komşu disk aralığına ve komşu vertebra cismine yayılım izlenir. Dolayısıyla intervertebral disk tutulumu sekonder olarak görülür. Spinal brusellozda en sık lomber bölge, özellikle L4-L5 vertebra tutulumu görülür. Birden fazla vertebra tutulumu ve komşu olmayan vertebraların aynı anda tutulumu da izlenebilir (1, 17, 28).

Osteoartiküler komplikasyonlarda radyografik anormallikler genelde ileri dönemlerde görülür. Direk radyografide patolojik bulgu, hastalık semptomlarından yaklaşık üç ay sonra tespit edilebilirken, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi erken tanıda yardımcı olmakla birlikte osteoartiküler brusellozisin tanı, ayırıcı tanı, tedavisinin takibinde en hassas görüntüleme yöntemi Manyetik rezonans (MRG) dir. Artiriti olan hastaların yarısından azında effüzyon vardır ve eklem mayi incelemesinde lenfosit hakimiyeti izlenir (27, 28).

1.1.9.4. Sinir Sistemi

Brusellozda depresyon ve dikkat kaybı sık görülmesine karşın merkezi sinir sisteminin direk invazyonu olguların % 5'inden azında görülür. Nörobrusellozda izlenen klinik tablolar menenjit, ensefalit, meningoensefalit, miyelit, beyin apsesi, epidural apse, granülom, demiyelizan ve meningovasküler sendromları kapsar (1, 16). Akut veya kronik menenjit sinir sisteminin sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde lenfositik pleositoz, protein artışı ve düşük veya normal glukoz seviyeleri izlenir. Gram boyama genellikle negatiftir ve olguların ¼'ünden azında kültür pozitifliği vardır. Tanı genellikle BOS'ta spesifik antikorların varlığı ile konur. Nörobrusellozun prognozu tedavi ile genellikle iyidir ancak nörolojik sekeller bildirilmiştir (27, 29).

1.1.9.5. Kardiyovasküler Sistem

Endokardit komplikasyonu, romatizmal kalp hastalıklarının ve *B. melitensis* enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde sık görülmekle birlikte bruselloza bağlı ölümlerin yarısından sorumludur. Olgularının % 2'sinden azında görülmektedir (16, 24). En sık aort kapak tutulumu olmakla birlikte, hem doğal hem protez kapak enfeksiyonları bildirilmiştir. Mitral kapak tutulumu da olabilmektedir. Ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, miyokardit ve perikardit gibi komplikasyonlar görülebilir. Derin ven trombozu akut brusellozda nadir de olsa görülebilen bir komplikasyondur (23, 27, 30).

1.1.9.6. Solunum Sistemi

Kontamine aerosollerin inhalasyonu veya hematogen yolla yayılım sonucu oluşabilen solunum sisteminin tutulumu nadiren görülmektedir. Solunum sistemi tutulumu kendini klinikte bronkopnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akciğer apsesi, ampiyem, plevral efüzyon, mediastinit, granülom, nodül, hiler ve paratrakeal lenfadenopati olarak gösterebilir. Pulmoner komplikasyonlar genellikle ağır olmamakla birlikte medikal tedavi ile düzelir (31, 32).

1.1.9.7. Genitoüriner Sistem

İnsanlarda genitoüriner sistem tutulumu nadir görülmekle birlikte erkeklerde görülen tek taraflı epididimoorşit en sık formudur ve idrar sedimenti genellikle normaldir. Hastalık seyirinde gözlenebilen diğer genitoüriner tutulumlar; intertisyel nefrit, glomerülonefrit, sistit, prostatit, piyelonefrit, renal apse ve IgA nefropatisidir. Klinik tablo genellikle akut seyirlidir, ancak subakut veya kronik olgular da gelişebilir (1, 16, 33).

Brucella türleri insan koriyoamniotik dokuyu gebelik sırasında enfekte ederek, prematür eylem, düşük ve ölü doğuma neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı brusellozun gebelikte tedavisi fetus açısından önemlidir (34).

1.1.9.8. Hematopoetik Sistem

Brusellozun seyrinde hematolojik bulgular sık görülmekle birlikte en sık görülen bulgular: anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopenidir. Pansitopeni sıklığı ise % 3-21 arasında bildirilmiştir. *B. abortus* ve *B. suis* olgularına göre *B. melitensis*'e bağlı gelişen enfeksiyonlardaki hematolojik bulgular daha ağırdır. Hematolojik değişikliklerin etiyolojisinde hemofagositoz, kemik iliği hipoplazisi, hipersplenizm, kemik iliğinde granülom oluşumu ve immun yıkım rol oynar. Kemik iliğinde granülom oluşumu vakaların %75'inde bulunur. Bazı olgularda ağır trombositopeni ve pıhtılaşma anormalliklerine bağlı kutanöz purpura ve/veya kanama görülebilir (23, 25).

1.1.9.9. Deri Komplikasyonları

Deri lezyonları bruselloz olgularının % 5'den azında gelişir. Bu lezyonlar döküntü, papül, ülser, eritema nodosum, peteşi, purpura ve vaskülit şeklindedir; tedavi ile düzelir. Kontak dermatit enfekte hayvanla teması olan veterinerlerde sık görülür (35).

1.1.9.10. Göz Komplikasyonları

Üveit, optik nörit, endoftalmit, episklerit, kronik iridosiklit, yuvarlak keratit ve multifokal koroidit bruselloz hastalarında bildirilen göz tutulumlarıdır. Optik nörite bağlı kalıcı görme kaybının bildirdiği olgular mevcuttur. Vitroz sıvıda *Brucella* izole edilebilir (27, 32).

1.1.9.11. Kulak Komplikasyonları

İşitme kaybına *Brucella* endotoksininin oluşturduğu vasospazma bağlı oluşan avasküler nöral dokunun veya enfeksiyona bağlı gelişen serebral inflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Genellikle sensorinöral işitme kaybı görülmekle birlikte karma tip işitme kaybı da görülebilir. İşitme kaybı genellikle tedavi ile düzelir, kalıcı sağırılık nadirdir (1, 13).

1.1.10. Tanı

Anamnez ile birlikte ayrıntılı fizik muayene bruselloz tanısında yardımcı olmakla birlikte, laboratuvar bulguları tanı için büyük önem taşımaktadır. Lökosit sayısı genellikle normal veya azalmıştır. Nadiren 10.000/mm³'ün üstüne çıkar. Lökosit formülünde hafif bir lenfomonositoz bulunabilir. Bazı olgularda anemi ve

trombositopeni de görülebilmekle birlikte Eritosit sedimantasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır. İdrar incelemesi genellikle normal olmakla birlikte hastaların bir kısmında yüksek ateşli olduğu dönemde febril albüminüri bulunabilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman, idrar dansitesinde düşme ile beraber, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendirler görülebilir (11, 36, 37).

1.1.10.1. Direk Tanı Yöntemleri

1.1.10.1.1. Gram Boyama

Örneklerdeki organizma sayısının azlığı nedeni ile materyalden yapılacak Gram boyama genellikle başarısızdır (37).

1.1.10.1.2. Kültür

Brusellozda kesin tanı, etkenin izole edilmesi ile konulur. Çoğunlukla kan ve kemik iliği kültürleri yapılmaktadır. Hastalığın seyri ve görülen komplikasyonlara göre idrar, eklem mayi, beyin omurilik sıvısı, lenf bezi ponksiyonu ile alınan sıvı, apse materyali, diğer vücut sıvıları ve dokuları da kültür için kullanılabilir (1, 13, 19).

Sıvı, katı ve seçici besiyerleri kullanılır. Sıvı besiyerleri kan ve beyin omurilik sıvısı gibi materyallerin ekiminde kullanılır. İçlerine basitrasın, polimiksin B, sikloheksimid ve etil viyole gibi maddeler eklenerek oluşturulan seçici besiyerleri diğer bakterilerin üremesinin engellenmesi için özellikle kontamine örneklerden bakteri izolasyonunda kullanılır. İlk izolasyonlarda bakteriler yavaş ürediklerinden 30 gün bekletilmeden olumsuz diye atılmamalıdır (36, 38).

Kanda izolasyon oranı kullanılan metot ve inkübasyon süresinin uzunluğuna bağlı olarak % 15-70 arasında değişir (2). Kan kültürü *B. melitensis* için iyi bir duyarlılığa sahip iken, *B. abortus* ve *B. suis* için duyarlılığı düşüktür. Kemik iliği kültürleri kan kültürüne göre Brucella'lar fakültatif intrasellüler patojen oldukları için daha yüksek sonuç verir (2, 13). Gotuzzu ve arkadaşları kan kültürü ile % 70 olan izolasyon oranını kemik iliği kültüründe % 92 bulmuşlardır (39). Daha önce antibiyotik alanlarda ise izolasyon oranları kan kültüründe % 50, kemik iliği kültüründe % 90 olarak bulunmuştur. Kemik iliği kültüründe izolasyon oranları yalnız akut formda yüksek iken hastalığın subakut ve kronik formlarında kandan

izolasyon oranları düşmektedir. Bakteriyel çoğalma kemik iliği kültürlerinde kan kültürlerine kıyasla daha çabuk olmuştur (39-41).

Brucella izolasyonunda geleneksel kültür yönteminde 30-35 gün olan inkübasyon süresi otomatize kan kültürü sistemlerinde çok kısalmıştır. Çoğu klinik laboratuvar bugün hızlı izolasyon metodlarını (BACTEC, Isolator gibi) kullanmaktadır (40, 42).

1.1.10.1.3. Moleküler Testler

1.1.10.1.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR Bruselloz tanısında kültür ve serolojik testlerden daha duyarlıdır. Tanı amaçlı kullanılabileceği gibi; tiplendirmelerde, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılır. Tüm materyaller için uygun bir testtir ayrıca uygulanması kolay ve hızlıdır (36, 37). Polimeraz zincir reaksiyonu testinin sensitivite ve spesifitesi tedavi sonrası relapslarda ve fokal komplikasyonu olan (menenjit, endokardit, orsi-epididimit gibi) hastalarda yüksektir. Serum örneklerinde çalışma tüm kanda çalışmaya göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir (3, 36).

1.1.10.1.3.2. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP)

Brucella türleri arasındaki yüksek DNA homolojisi, *Brucella* suşlarını tür düzeyinde ayırt etmeye olanak tanımaz. Türe özel RFLP genusun üyelerini ayırmada kullanılabilir (37).

1.1.10.1.3.3. Multipleks PZR ve Gerçek Zamanlı PZR

Değişik biyolojik ajanlara spesifik primer setlerden hazırlanan bir karışım tek tüpte çalışılabilir. *Leptospira* spp. ve *Brucella* spp. için hazırlanan mPZR deneyi % 100 sensitivite ve % 93 spesifite göstermiştir (2, 37).

1.1.10.2. İndirek Tanı Yöntemleri (Serolojik Testler)

Brucella spp. üreme zamanı, hastanın önceden antibiyotik kullanmış olmasına kültür ortamı, dolaşımdaki bakterinin miktarına ve kan kültür tekniğine bağlıdır. *Brucella* spp. hastalığın dönemine bağlı olarak otomatik kültür sistemlerinde % 50-90 oranında, manuel olarak % 15-70 oranında üreme saptanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı kan kültürleri ile hastalık tanımlanamadığında serolojik testler tanıda önemli bir rol oynar (36, 37).

1.1.10.2.1. Rose Bengal (RB) Testi

Bruselloz tanısının kısa sürede konulmasını sağlayan bir lam aglütinasyon testidir. Bu test ile saptanan antikorların büyük bölümü IgG yapısındadır. Lam üzerine 0,003 ml antijen ve aynı miktarda hasta serumu damlatılır, 4 dakika süre ile karıştırılıp aglütinasyon olup olmadığı değerlendirilir. En hızlı ve duyarlı tarama testidir. Piyasada bulunan RB testlerinin sensitivitesi % 96 ile % 100 arasında değişir (18, 19, 37).

1.1.10.2.2. Spot Test (ST)

Özellikle kitle taramalarında parmaktan alınan kan ile çalışılan lam aglütinasyon testidir (19). Sonuçları pozitif (olumlu) bulunduğunda tüp aglütinasyon deneyi ile denetlenmelidir. Bu test ancak tarama testi olarak kullanılır (43).

1.1.10.2.3. Brucellergen Deri Testi

Brucella cinsi bakterilerin proteinlerinden elde edilerek saflaştırılan ekstratler, intrakutan olarak enjekte edilmesi ve 24 saat içerisinde test uygulanan ciltte eritem, ödem ve endurasyon oluşumu ile değerlendirilen bu testte eritem, ödem ve endurasyon oluşumu pozitif olarak değerlendirilir. Epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kullanılan bir testtir (1, 19).

1.1.10.2.4. Standart Tüp Aglütinasyon Testi (STA) (Wright Aglütinasyon Testi)

Brucella aglütinlerini saptamada hala altın standarttır. *B. abortus* S99 veya *B. abortus* 1119 kökenlerinin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonundan elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılması esasına dayanır. Bu antijen, LPS benzerliğinden dolayı *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis*'e karşı oluşmuş antikorlar tarafından aglütine edilir (1, 2, 37). Normal olarak bazı kimselerin serumlarında 1/80-1/100 titresinde Brucella aglütinleri bulunabileceğinden, hasta serumları 56 °C'de 30 dakika inaktive edilirse bunların etkisi önlenir (4).

1.1.10.2.5. Diamino 6,9 Etoxy Acridin (Rivanol) veya 2-Merkaptoetanollü Aglütinasyon Testi

Brusellozun akut döneminde önce IgM sonra IgG yapısındaki antikorlar sentezlenirken kronik dönemde IgG antikorlarının yapımı devam eder. Bazen IgM

antikorları, düşük titrelerde veya anlamlı titrelerde varlıklarını sürdürebilirler bu durumda anlamlı bulunan bir aglütinasyon sonucunun IgM antikorlarından mı yoksa hastalığın kronik olarak devam etmesinden mi olduğunun ayırt edilmesi gerekir. Bu nedenle 2-Merkaptoetanol (2- ME) ya da rivanol kullanılır. Her ikisi de IgM'deki disülfid bağlarını kırarak ve antikorları depolimerize ederek bunların aglütinasyon etkinliklerini yok ederler ve IgG tipi antikorlarının varlığının saptanması sağlar böylece bu işlemi takiben saptanacak pozitiflik IgG'lere bağlı olacaktır (36, 44).

1.1.10.2.6. Coombs Testi (CT)

Brusellozlu hastaların serumlarındaki blokan antikorlarının varlığı Coombs testi ile ortaya konabilir. Bu bir aglütinasyon testidir. Bu yöntem ile prozon olayının hemen hemen tamamı yakınına elimine edilir. Relapstan sonra CT ile ölçülen ortalama titreler belirgin şekilde artar (19, 37, 42).

1.1.10.2.7. Kompleman Fiksasyon Testi (KFT)

STA testi sonuçlarının yetersiz kaldığı veya negatif olduğu inkübasyon dönemi, geç kronik safha veya aşılmalarda KFT önemli bir tanı yöntemi olmakla birlikte en sensitif ve en spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir (36, 42).

1.1.10.2.8. İmmunfloresan Test (IFT)

Konvansiyonel metodlarla karşılaştırıldığında farklı antikor sınıflarını saptamada kullanılır (37).

1.1.10.2.9. Floresans Polarizasyon Testi (FPA)

Küçük çözülebilir ve floresans işaretlenmiş bir antijen ile antikorlar birleşme reaksiyonudur. Düşük oranda depolarize ışık gerektirir. Sığır, domuz, koyun, keçi ve bizon gibi hayvanların brusellozunun serolojik tanısında uygun olduğu kabul edilmektedir (36).

1.1.10.2.10. Radioimmunoassay (RIA)

Akut ve kronik olguların birbirinden ayırt edilebilmesinde, immunglobulin gruplarını ayrı ayrı saptayabilmesi sayesinde kullanılan bir test yöntemidir. Çok duyarlı bir testtir. Ancak kompleks, zahmetli ve radyasyon tehlikesi nedeni ile yaygın olarak kullanılmaz (36, 37).

1.1.10.2.11. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Antijen-antikor kompleksine, enzim ile işaretli antigammaglobulin bağlanarak ve enzimin etkilediği substratın eklenmesi ile renk oluşumuna dayanan bir testtir. Testte, enzimle işaretli monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Antijen veya antikor belirlenmesi için uygulanan duyarlı bir yöntemdir. Tek serum örneğinde IgG, IgM ve IgA sınıfı antikorlar araştırılarak, hastalık evresi belirlenebilmektedir (2, 3, 45). BOS'da antikor aramak için ELISA testi uygun bir yöntemdir. Sensivitesi RIA ve IFT ile eşittir. Solid fazda uygun antijen kullanılmadığı zaman yalancı pozitif sonuç görülebilir. Kompetitif ELISA testlerinde çapraz reaksiyon indirek ELISA ve konvansiyonel testlere göre daha az görülür. Kompetitif ELISA testinin özgülüğü % 96,5-100; duyarlılığı ise % 94,8-100 arasında bulunmuştur. Brusellozun tanısında uygun bir test olup doğrulama testi olarak kullanılabilir (37, 42).

1.1.10.2.12. Brucella Dipstick Testi

Uygun laboratuvar şartları olmayan yerlerde ve kırsal bölgede hızlı tanı testi olarak kullanılabilen bir testtir. Hastalığın ortaya çıkışından 2 hafta sonra alınan serumlarda bu testin sensitivitesi % 89, spesifitesi % 98.6 olarak saptanmıştır. Brucella spesifik IgM antikorlarının araştırılması için yararlıdır (36).

1.1.10.2.13. Brucellacapt Testi

Test *Brucella*'ya karşı oluşan üç antikor da tespit eder. Kuyucuklarda gerçekleşen bir Coombs'lu *Brucella* immunocaptureaglutinasyon testidir. Kuyucuklar insan kaynaklı IgG, IgM ve IgA antikorlarına karşı antikorlarla (Coombs antikorları) kaplıdır. Coombs testi ile sensitivite ve spesifitesi aynıdır. Pahalı, kompleks ve zaman alıcıdır. İkinci düzey bir testtir (44, 45).

1.1.10.3. Radyolojik Tetkikler

Vertebral osteomyelit, sakroileit veya artritlen şüphelenilen olgularda ilgili bölge BT veya MRG ile görüntülenmelidir. Organ ve eklem tutulumlarının belirlenmesinde radyoizotop maddeler ile yapılan sintigrafik tetkikler tanı koydurucudur. Tc 99m MDP (metilen difosfonat) kemik sintigrafisi bruselloza bağlı osteoartiküler komplikasyonların teşhisinde oldukça kullanışlı olup bunlar dışında USG, ekokardiyografi kullanılabilecek diğer radyolojik tetkiklerdendir (2, 44-47).

1.1.11. Tedavi

Brusellozda uygun antimikrobial tedavi, semptomları ortadan kaldırarak hastalık süresini kısaltır; ayrıca tedavi ile hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişimini ve nükslerin önlenmesini sağlar (20). Osteoartiküler sistem belirti ve bulguları gösteren hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması semptomatik rahatlamayı sağlar (2, 20, 48). Brucella bakterilerinin intrasellüler olması, mikroabseler yapması ve granülomlar oluşturması tedavide güçlükler neden olmaktadır. Birçok antibiyotik Brucella suşlarına in vitro etkili olmasına karşın, in vivo tedavide bu bakterilerin makrofaj ve retikuloendotelial sistem hücrelerine yerleşmeleri nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır. Retikuloendotelial sistem hücreleri içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşamayan antibiyotiklerle oluşturulan tedavi rejimleri başarısız olmaktadır. Bundan dolayı verilen antibiyotiğin mutlaka makrofajlar içine girebilmesi, düşük pH'da inaktive olmaması ve bakterisidal etkili olması gerekir. Tedavi başarısı, tedavi süresini uzun tutmaya ve ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya bağlıdır (1, 3, 45, 48). Tedavi rejiminin seçimi fokal bulguların varlığına, hastanın yaş, gebelik, alerji gibi şartlarına göre düzenlenmelidir. Brucella bakterilerine in vitro etkili antibiyotikler; trimetoprim sulfametoksazol, tetrasiklinler, rifampisin ve florokinolonlardır. İn vitro etkili olmalarına karşın penisilinler, kloramfenikol, eritromisin, I. ve II. kuşak sefalosporinler in vivo tedavide etkisiz olduklarından kullanılmamalıdır. İmipenem'in de etkili olduğunu gösteren bazı araştırmalar vardır (1, 46, 43, 49). Brusellozda tedavi, DSÖ'nün de önerdiği şekilde ikili, bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotik uygulanması şeklindedir. Tek antibiyotik kullanımı, bakterinin intrasellüler çoğalabilmesi nedeni ile yetersiz kalarak ve hızlı direnç gelişimine yol açarak tedavi başarısızlığına ve relaps gelişmesine neden olmaktadır (1). DSÖ 1971 yılında, 3 hafta tetrasiklin 2 gr/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) ve 2 hafta streptomisin 1 gr/gün, intramuskuler kombinasyonunu önermiştir. Tetrasiklin ve streptomisin sinerjik etkili olmalarına karşın, bu tedavi ile nüks oranı %15-26 arasında saptanmıştır. 1981 yılında DSÖ tarafından bruselloz tedavisi; tetrasiklin 2 gr/gün, oral (6 saat ara ile 500 mg) 6 hafta ve streptomisin 1 gr/gün, intramuskuler (total 20 gr olacak şekilde) 3 hafta süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. Bu tedavi ile nüks oranı %2.8-8.42'lere düşürülmüştür (48). 1986 yılında ise yine DSÖ tarafından hastalığın tedavisinde

düzenleme yapılmış ve uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisisiklinin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) ve rifampisin tek doz 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta uygulanması önerilmiştir (2, 21).

1.1.12. Brucella türlerinde enfeksiyona duyarlılık

Enfeksiyonların oluşumu mikroorganizmalar ile konağın bağışıklık sistemi arasında gelişen karmaşık ilişkilerin sonucudur. Aynı bakteri ile karşılaşılmasına rağmen her bireyde hastalık oluşmamakta ya da klinik olarak çok farklı tablolar gelişebilmektedir. Brusellozun oluşumunda çevre faktörlerinin yanında konak savunmasındaki pek çok genetik faktörün, gerek hastalığa yatkınlıkta, gerekse de hastalığın seyrinde önemli olduğu saptanmıştır.

Hücre içi patojeni olan Brucella türlerinde enfeksiyona yatkınlık ile ilgili araştırmalar özellikle hayvanlarda çalışılmıştır. Diğer hücre içi etkinliği olan *Salmonella enterica serovar typhimurium*, *Leishmania donovani*, *M.bovis BCG* ve *M.tuberculosis* gibi bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda önemli olduğu düşünülen, çeşitli genetik polimorfizmlerin ve sitokinlerin, bruselloza yatkınlıkta da araştırıldığı görülmektedir (50). Bu yapılar konağın mikroorganizmalara karşı immünesinde önemli rolleri olan proteinler ya da bu proteinleri kodlayan genlerdir. Bunlar arasında özellikle; doğal dirence eşlik eden makrofaj proteini 1 (Nramp1, natural resistance-associated macrophage protein 1), MHC sınıf I zincir ilişkili gen A (MICA, major histocompatibility complex class I chain-related gene A) ve interleukin (IL) 10, IL-4, IL-12, TNF- α , TLR, IFN γ , mannoz bağlayan lektin (MBL), E-selektin geni ve CD14 geni polimorfizmleri üzerinde durulmaktadır (50-59). Mandalar üzerinde yapılan çalışmalarda Nramp1 B alleli saptanması durumunda B. abortus enfeksiyonuna karşı dirençli olduğu bildirilmektedir (50). İnsanlarda bruselloza yatkınlık ile az sayıda yaygın bulunmaktadır (52-59). İnsanlardaki MICA geni üzerindeki polimorfizmlerin bruselloza duyarlılıkta önemli olduğu, bu gendeki MICA-A4 alleli varlığında enfeksiyona karşı direnç oluşurken, aynı gendeki MICA-A5 alleli olmasının fokal komplikasyonların daha sık olmasına neden olduğu, homozigot IFN- γ 874A alleli olan kişilerde bruselloza yatkınlığın arttığı bildirilmektedir (54, 55). Ancak IFN- γ ve IL-12 gen polimorfizmlerinin hastalığın oluşumunda etkili olmadığı bildirilmektedir (52, 54). Toll - like reseptörler ile enfeksiyona yatkınlık arasında ilişki olabileceği düşünülmekle birlikte, bu konuda birbirleriyle çelişkili sonuçlar alınmaktadır (60).

İnterferon – cAA genotipinin olmasının (45), E–selektin gen polimorfizminin (58) ve CD14 gen polimorfizminin insanlarda bruselloza duyarlılığı arttırdığı (59); IL–4CC genotipinin ise bruselloza daha dirençli olduğu bildirilmektedir (56). Türkiye’den yapılmış bir çalışmada IL–10 ve IL–12 gen polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (57). İnsanlarda bruselloza yatkınlıkta MBL’nin rolü ile ilgili yayın literatür taramasında saptanmamıştır. Hayvanlarda MBL polimorfizmleri ile hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaya göre, sığırlarda MBL lokusunda HYA/HYA haplotipi olması *B.abortus* enfeksiyonuna direnci artırırken, LYD/LYD haplotipi olması duyarlılığı arttırmaktadır (61).

1.1.13. Kompleman Sistemi

İmmün sistem, enfeksiyonlara karşı ilk savunma engelini oluşturan doğal immünite ve sonrasında devreye giren kazanılmış immüniteyi kapsar (62, 63). Vücudun savunmasında doğal ve edinsel immüntenin bir parçası olarak görev alan kompleman sistemi, çok önemli bir role sahiptir. Kompleman sistemi membranda yer alan ve dolaşan proteinlerden oluşur. Kompleman sisteminde yer alan proteinlerin bir çoğu proteolitik enzimlerdir ve bu enzimlerin birbiri ardına aktive olması sonucu sistemin aktif hale geçmesi gerçekleşir (64).

Kompleman sisteminin biyolojik fonksiyonları:

1. Kompleman sistemini oluşturan proteinler, bakteri yüzeyine bağlanarak, yüzey zarda bir delik oluştururlar böylece bakteri ozmotik basınç ayarlamasını kaybederek, ozmotik parçalanmaya uğrar, bu olaya, “bakteriyolizis” “ozmotik lizis”adı verilir.

2. Kompleman proteinleri bakterilerin veya yabancı parçacıkların yüzeyine bağlanarak polimorfonükleer lökositlerin veya diğer bazı hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörler tarafından tanınarak fagositoza uğramasını sağlarlar. Bu olaya “opsonizasyon” denir.

3. Kompleman aktivasyonu sürecinde, kompleman proteinlerinin parçalanmasıyla, serbest kalan bazı kompleman komponentleri, kemotaktik etki gösterirken bazıları kan damarlarına etki yederek, damar duvarı geçirgenliğini arttırırlar. Bu etkiyi yapan parçalara “anaflatoksinler” denir.

4. İmmün komplekslerin kandan temizlenmesinde de rolü vardır. Bu fonksiyon bozulduğunda immün kompleksler dolaşımdan temizlenemez vücutta depolanarak doku zararı meydana getirirler.

Kompleman sistemi üç aktivasyon yolağına sahiptir (65)

1. Klasik kompleman yolu
2. Alternatif kompleman yolu
3. Lektin yolu

1.1.13.1. Klasik Kompleman Yolu

İmmunglobulin M veya belli başlı IgG alt sınıflarının antijenlere bağlanması ile tetiklenir. Bu bağlanma ile antikorun Fc bölgeleri kompleman proteinlerinin etkileşebileceği bir konum alır. C1 kompleman proteini iki komşu Fc bölgesine bağlanır. Enzimatik bir dizi reaksiyon sonucunda aktif hale gelmiş bağlı C1 iki diğer protein olan C4 ve C2'ye bağlanır, bu işlem sonucunda oluşan C4b2a kompleksi antikora ve antikorun bağlı olduğu mikrobiyal yüzeye kovalent bağlanır. Bu kompleks C3 konvertaz olarak işlev görür ve C3'ü parçalar, C3b açığa çıkar. C3b'nin bir kısmı C4b2a'ya bağlanarak C4b2a3b kompleksini oluşturur, bu kompleks C5 konvertaz olarak işlev görür. C5 konvertaz ile C5 parçalanır. C6, C7, C8, C9'un katılımıyla membran atak kompleksi oluşur ve oluşan bu kompleks, hücre membranında bir delik oluşturarak su ve iyon girişine yol açıp hücrenin ölümüne neden olur (66).

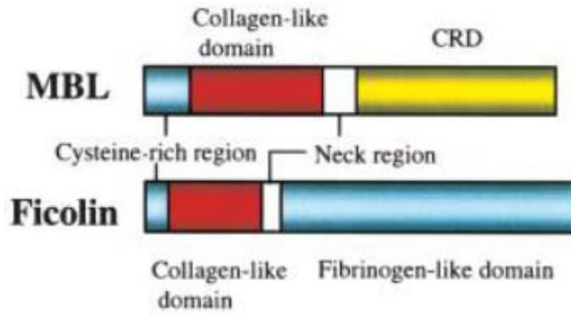
1.1.13.2. Alternatif Kompleman Yolu

Kompleman 3 proteininin yıkım ürünü olan C3b'nin mikroorganizmanın yüzeyinde bağlanması ile tetiklenir. C3b, bir plazma proteini tarafından Bb parçasını oluşturacak şekilde yıkılan Faktör B adı verilen diğer bir proteinin bağlanması için substrat haline gelir. C3bBb bileşimi "alternatif yolak konvertazı" olarak görev yaparak daha fazla C3'ü enzimatik olarak yıkar. Bu yıkım işlemleri sonucunda daha fazla C3b ve C3bBb yapılır ve mikroorganizmaya bağlanır. Bir kısım C3bBb molekülü ek olarak C3b'ye bağlanır ve C3bBb3b kompleksini oluşturur, bu kompleks C5 konvertaz olarak işlev görür. Klasik yoldaki gibi C5 parçalanır, membran atak kompleksi oluşarak hedef membran geçirgenliği artırılıp hücre ölümü gerçekleştirilir (66).

1.1.13.3. Lektin Yolu ve MBL

Kollektinler, kollagenaz zincirlerden ve karbonhidrat tanımlayıcı bölgeden (KTB) oluşan proteinlerdir. İnsanda; mannoz bağlayıcı lektin (MBL), sürfaktan protein A (SP-A), sürfaktan protein D (SP-D) ve kollektin karaciğer 1 (CL-L1) olarak tanımlanmış 4 çeşit kollektin mevcuttur (66, 67) .

MBL, ilk olarak tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları ve atopik dermatiti olan bir kız bebekte opsonizasyon ve fagositoz ve defekti olduğu saptandıktan sonra gösterilmiştir (68)



Şekil 4. MBL yapısı ve CRD; carbonhydrate recognition domain (Kaynak 209'dan alınmıştır)

Mannoz bağlayıcı lektin, karaciğerde sentezlenen enflamatuvar stimulusla üretimi artan bir akut faz reaktanıdır ve (69, 70). MBL düzeyi sağlıklı bireylerde 0-20,000 µg/L arasında değişmektedir. 3 adet 32 kDa kollojenaz zincirinin oluşturduğu 96 kDa sarmal bir moleküldür (71).

Mannoz bağlayıcı lektin pek çok karbonhidrata etkin bir şekilde bağlanabilen bir antikor olarak görev yapmaktadır. Çoğunlukla mikrobiyal hücrelerin yüzeyleri ile iyi uyum gösterir. MBL'nin bakterilerin yüzeylerine bağlanması, fagositlerin MBL ile bağlı bakterilere tutunmasını böylelikle bakterinin hücre içine alınması ve öldürülmesini sağlamaktadır (66, 72) MBL yolağı, kompleman sisteminin 3. aktivasyon yolağını oluşturmaktadır.

Mannoz bağlayıcı lektin, 10. kromozomdaki MBL2 geni tarafından kodlanır. MBL geni kromozom 10q11.2- 212'de yer alır ve 4 ekzonu mevcuttur. Serum MBL konsantrasyonunu etkileyen 5 adet tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur (66, 70-73)

1.1.14. MBL molekülünün yapısı

Mannoz bağlayıcı lektin, yapısal olarak bir kollektin olarak adlandırılan bir lektin bölge ile kollajen bölgesine sahiptir. İnsanda akciğer sürfaktan protein-A (SP-A) MBL ile birlikte komplemanın C1q parçasına benzer bir yapı oluşturur. MBL, 96 kDa moleküler ağırlığa sahip olup, oligomerik yapıya sahiptir ve bu oligomerler birbirine identik olan 32 kDa'luk üç peptit zincirinden oluşmuştur. Her zincir bir kollajen bölge, bir hidrofobik boyun bölgesi ve sistein aminoasidince zengin N-terminal bölge içeren lektin (karbohidrat tanıma bölgesi, CRD) tarafından oluşturulur. Üç zincirin kollajen bölgesi klasik üçlü heliks oluşturmak üzere birleşir ve her bir zincir boyun bölgesinde helezon (coiled-coil) yapısı oluşturur ve lektin bölgeleri globüler protein özelliği gösterir. Her bölge bir kalsiyum iyonu bağlayarak N-asetilmannozamin, fruktoz N-asetil-D glukozamin, mannoz, ve glukoz gibi şekerlerin 3'- ve 4'-OH grupları ile birleşir (73, 74).

1.1.14.1. MBL'nin fonksiyonları

Mannoz bağlayan lektin (antikor aktivasyonundan bağımsız olarak, maya, mantar, bakteri ve virus gibi birçok patojenin yüzeyindeki N-asetil-D-glukozamin, mannoz, N-asetilmannozamin, L-fruktoz ve glukoz özgül olarak bağlanarak mikroorganizmaların makrofajlar tarafından fagositozunu sağladığından bir opsonin olarak görev yapmaktadır. MBL bağlayan bu şekerler çoğunlukla memeli hücrelerinde bulunmamaktadır (75, 76). MBL, mikroorganizmaların fagositozunu ve komplemanı klasik yoldan aktive ederek bu mikroorganizmaların lizisini sağlamaktadır.

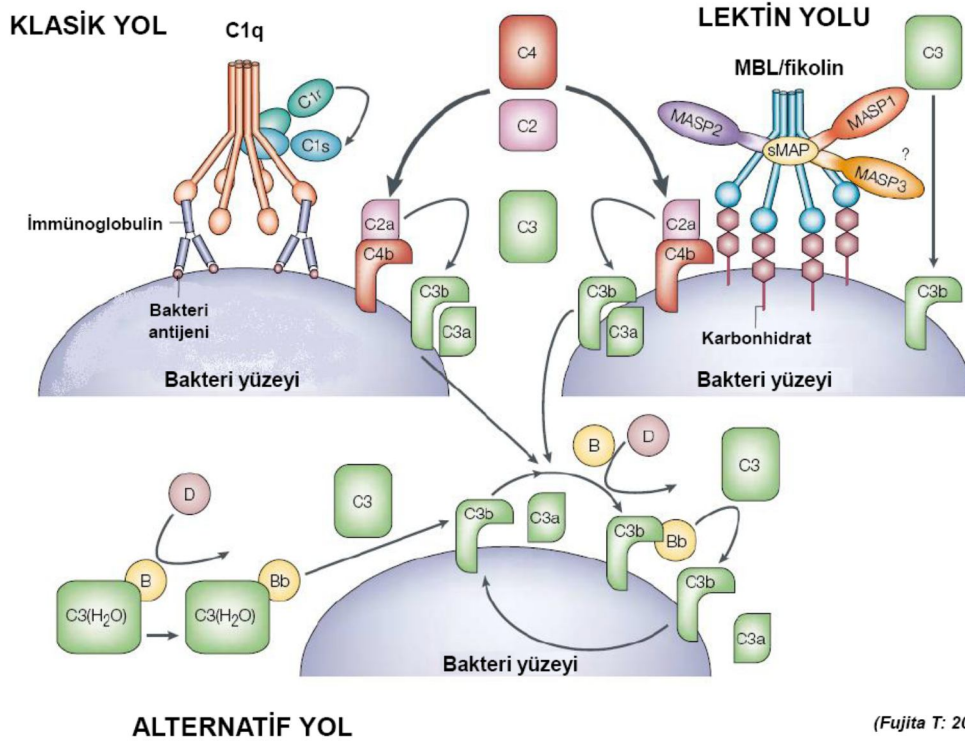
Komplemanın MBL ile aktive edilmesi lektin yolu olarak bilinir (73, 75, 77). Lektin yolunda MBL ile ilişkili serin proteazlar (mannose associated serine protease, MASP) olarak bilinen ve MASP-1, MASP-2 ve MASP-3 olarak isimlendirilen moleküller yer almaktadır. Kompleman aktivasyonunda fonksiyonel olanı MASP-2 olup bu enzim MBL ile kompleks oluşturur. MASP-2, fonksiyonel olarak C1s'ye benzer, MBL ile yaptığı kompleks C4'ü ve C2'yi parçalayıp, C3 konvertazı (C4b2a) oluşturur (78, 79). Bu yol membran atak kompleksinin oluşumunu sağlayarak mikroorganizmaların lizisini sağlar. C3 konvertaz aynı zamanda, C3'ü parçalayarak C3a ve opsonik C3b'yi oluşturur. C3b, hedefi opsonize ederek fagosite edilmesini sağlar. MBL'nin monositlerden tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL)-1 ve IL-6

gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklediği düşünülmektedir (80). MBL ortamdaki apoptotik hücrelerin temizlenmesini de sağlamaktadır (81).

1.1.14.2. MBL'nin moleküler genetiği

Mannoz bağlayan lektin geni, MBL2 olarak adlandırılmasının yanı sıra kollektin alt aile üyesi 2 (collectin subfamily member 2) ya da COLEC2 olarak da adlandırılmaktadır. MBL1 geni ise MBL geninden gen duplikasyonu ile oluşmaktadır. MBL2 geni; toplam 6321 baz çiftlik nükleotid içeren, dört ekzondan ibaret 10. kromozomun uzun kolu (q11.2-q21) üzerinde yerleşmiştir (77, 79, 82). MBL2 geninin birinci ekzonu 252 nükleotidden oluşmaktadır ve sisteyince zengin 62 amino asitlik sinyal peptidini kodlamaktadır. MBL2 geninin ikinci ekzonu 117 nükleotid içermekte ve on iki adet Gly-Xaa-Yaa tekrarını içeren 39 aminoasiti kodlamaktadır. Ekzon 3, 69 nükleotid kapsamakta ve MBL'nin boyun bölgesi olarak bilinen 23 aminoasitlik alfa sarmal yapıyı, ekzon 4 ise 3130 adet nükleotid dizisi içermekte ve molekülün globüler şeklinin oluşumunu sağlayan 124 aminoasitlik CRD bölgesini kodlamaktadır.

Mannoz bağlayan lektin 2 geninin birinci ekzonunda şimdiye kadar üç tip mutasyon saptanmıştır. Bunlar kodon 52 (CGT®TGT, Arg52Cys, allel D), kodon 54 (GGC®GAC, Gly54Asp, allel B) ve kodon 57'de (GGA® GAA, Gly57Glu, allel C) meydana gelmiş olup bu mutasyonlardan dolayı MBL polipeptidlerinin trimerizasyonu olumsuz etkilenmekte ve engellenmektedir. Mutant MBL trimerleri dayanıksız oldukları için kolaylıkla enzimatik yıkıma uğramaktadır ve bu durum serum MBL seviyelerinin düşmesine dolayısıyla da MBL fonksiyonunun kaybına neden olmaktadır (83, 84).



Şekil 5. Kompleman sisteminin üç aktivasyon yolağı ve lektin yolu (Kaynak 208'den alınmıştır)

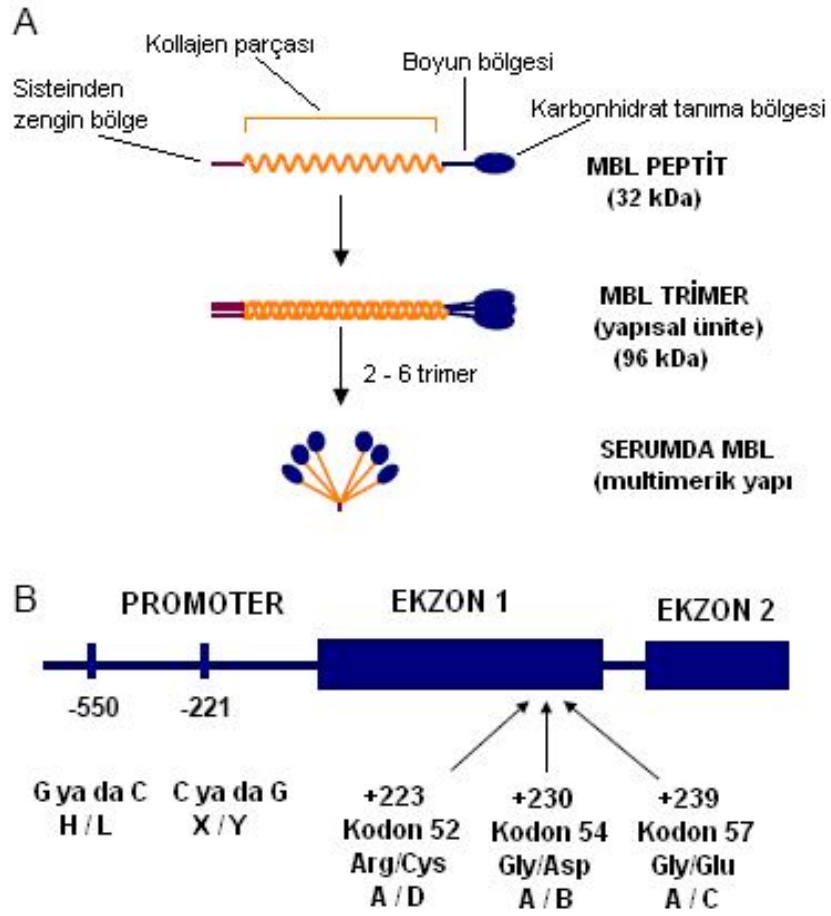
Mannoz bağlayan lektin eksikliği insanlarda görülen en sık immün defekt olmakla birlikte bu eksiklik, MBL genindeki ekzon-1'in 52, 54 ve 57. kodonlarında tek nokta mutasyonları ile açıklanmıştır (66).

Çalışmalar MBL'nin dört tane kanıtlanmış fonksiyonu olduğunu ortaya koymaktadır (73).

1. Kompleman sisteminin alternatif ve klasik yolu dışında 3. yolağını oluşturarak (mannoz bağlayan lektin yolu) kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlamak,

2. Komplemandan bağımsız olarak opsonofagositoz yapmak,
3. Enflamasyonun düzenlenmesi,
4. Apoptozis oluşmasına yardımcı olmak.

Mannoz bağlayıcı lektin seviyesi vücuttaki sitokin üretimini etkiler, dolayısıyla konağın enflamatuvar yanıtı üzerine etkisi vardır.



Şekil 6 (A) Mannoza bağlayan lektinin (MBL) geni ve şematik yapısı. **(B)** MBL geni 4 ekzon ve 3 introndan oluşmuştur.

1.1.15. Serum MBL düzeyi ölçümü ve MBL Genotiplenmesi

Serum MBL düzeyleri sandviç ELİSA kiti ile ölçülebilmekte, MBL genotiplenmesi ise birçok PCR bazlı teknik ile yapılmaktadır. Solid fazda mannana bağlanan MBL ölçümü ya da C4 birikimi kitinde MBL tarafından oluşan kompleman aktivasyonu gibi fonksiyonel teknikler de kullanılmaktadır (85-88).

1.1.15.1. MBL ve Klinik Önemi

Mannoza bağlayıcı lektin çok farklı hastalıklarda çalışılmış bir moleküldür. Gerek gen polimorfizmleri, gerekse de serum düzeyleri birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir.

1.1.15.2. MBL ve Transplantasyon

Solid organ nakillerinde iskemi/reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarlanması önemli bir sorundur (89). Yüksek serum MBL düzeyine sahip renal

transplant hastalarında rejeksiyon oranları, normal serum MBL düzeyine sahip bireylere göre yüksek olup yüksek serum MBL düzeyine sahip bireylerde antijen sunan hücrelerin aktive olması sonucu hücre hasarı artmaktadır (89-91).

1.1.15.3. MBL ve Otoimmünite

Apoptotik hücrelerin temizlenememesi otoimmün hastalıklarda kabul edilen en önemli patofizyolojik durumdur. MBL molekülünün apoptotik hücreleri temizleme fonsiyonu olduğu in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (92). Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığının gelişiminde MBL allellerinin rolü olduğu gösterilmiştir (89). Renal tutulum, arteriyel tromboz ve enfeksiyon MBL eksikliği olan SLE'li hastalarda daha fazla görülmektedir (93). MBL romatoid faktörü (RF) kompleksini bağlayarak retikuloendotelial sistemden temizlenmesini sağlamaktadır (94). Artmış RF IgM, MBL yetmezliği olan olgularda görülmektedir (89).

1.1.15.4. MBL ve Vasküler Hastalıklar

Mannoz bağlayıcı lektin düzeyi düşük olan bireylerde ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları riskinde artış olduğu bilinmektedir. Ancak artmış MBL düzeylerinin iskemi/ reperfüzyon ile miyokardiyal hasarlanmayı arttırdığı da saptanmıştır (95).

1.1.15.5. MBL ve Enfeksiyon Hastalıkları

Düşük MBL düzeyi ve MBL gen polimorfizmi ile enfeksiyon riskinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (66, 70, 72, 96, 97). MBL düzeyi düşük olan febril nötropenik hastalarda, nötropeni süresinin daha uzun olduğu ve bu hastalarda kemoterapi sonrası daha ağır ve daha sık enfeksiyon atakları geliştiği rapor edilmişken, allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası serum MBL düzeyi normal olan bireylere göre enfeksiyon sıklığının arttığı görülmüştür (98, 99). Hem gram pozitif, hem gram negatif bakteriler MBL tarafından opsonize edilir. Londra ve Grönland'da yapılan iki geniş çaplı çalışmada serum MBL seviyesi düşük saptanan çocuklarda enfeksiyon oranları, serum MBL düzeyi normal olan çocuklara göre iki kat fazla bulunmuştur (100). Maligniteli çocuklarda wild tip geni olanlarda MBL düzeyi febril nötropeni atağı boyunca yüksek, varyant MBL aleline sahip çocuklarda MBL düzeyi febril nötropeni atağı boyunca düşük bulunmuştur. Ayrıca düşük MBL düzeyi görülen çocuklarda febril nötropeni süresi iki kat daha fazla saptanmıştır (98, 99).

Hematolojik kanseri olan 54 hastada Peterslund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalardaki MBL düzeyi ile normal popülasyon arasında anlamlı bir fark bulunmamış, ancak düşük MBL düzeyleri saptanan 16 hastada kemoterapi sonrası ciddi enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada 0.5 ng/ml veya daha düşük serum MBL düzeyinin olması, enfeksiyon açısından risk olarak bulunmuştur (101). MBL2 gen mutasyonları ile menengokok enfeksiyonu ilişkisini araştıran iki retrospektif çalışmanın birinde enfeksiyon riski ile mutasyon arasında ilişki saptanmış, fakat yapılan ikinci çalışmada böyle bir ilişki gözlenmemiştir (102-104). MBL serum düzeylerinde düşüklüğe neden olan fonksiyonel mutasyonların pulmoner tüberküloza duyarlılığı arttırabileceği üzerinde durulmaktadır. *M. tuberculosis*, hücre duvarında bulunan lipoarabinomannan ve fosfatidil inozitol mannozid birer karbonhidrat olduğundan MBL tarafından bağlanabilmekte ve Mikobakterilerin makrofajlara alınmasını sağlamaktadır. Hindistan’da 202 pulmoner tüberküloz ve 109 sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada MBL için fonksiyonel mutant homozigotların, pulmoner tüberküloz hastalarında kontrol olgulara oranla daha sık olduğu ayrıca pulmoner tüberküloz hastalarında kontrol olgulara oranla heterozigot MBL kodon 57 mutasyonu daha sık saptanmıştır (105). MBL kodon 57 varyantı, Batı Afrika’da yapılan bir çalışmada tüberküloza karşı koruyucu bulunmuştur (106). Yapılan diğer bir çalışmada tüberküloz menenjitte karşı düşük serum MBL düzeylerinin, tüberkülozun akciğer dışına yayılımını engelleyerek koruyucu olabileceği gösterilmiştir (107). MBL, HIV1 ve HIV2 virüsü yapısında bulunan gp120 zarf proteinlerine bağlanarak virüsü opsonize eder ve virüsün T lenfositlerine girmesini bu mekanizma ile engelleyebilir. MBL in vitro olarak fizyolojik konsantrasyonlarda (1 µg/ml) CD4+ T lenfositlerin HIV ile enfeksiyonunu %25, 50 µg/ml dozunda ise % 100 engellemektedir (108). MBL eksikliğinin HIV duyarlılığına yol açtığı bilinmekle birlikte hastalığın seyrine etkisi konusundaki bilgiler yetersizdir (109). MBL varyant allel sıklığının yüksek oranda bulunduğu HIV ile enfekte kişilerde yapılan çalışmada MBL düzeyleri düşük bulunmuştur (110). MBL’in antiviral özelliği kompleman aracılı, kompleman dışı yollarla olmaktadır. MBL ile influenza enfeksiyon riski veya ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma olmamakla birlikte MBL’nin influenza A virüsünün konak hücreye bağlanmasını ve yayılımını hemaglutininin aktivitesini inhibe ederek önlediği

gösterilmiştir (111). Fare çalışmalarında oluşturulmuş viral enfeksiyon modellerinde, MBL defekti olanlarda artmış Herpes simpleks virüs tip 2 (HSV) enfeksiyon riski saptanmıştır. Ayrıca HSV enfeksiyonuna bağlı Mollaret menenjitli varyant MBL aleli ile ilişkilendirilmiştir (112). MBL kodon 54 mutasyonunun tüberküloz menenjitte karşı kuvvetli koruma sağladığı tüberküloz insidansının yüksek olduğu Güney Afrika popülasyonunda 187 kontrol, 64 tüberküloz menenjitli hasta üzerinde yapılan çalışmada tespit edilmiştir (113). MBL mantar hücre duvarının majör bir komponenti olan mannan aracılığıyla *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a yüksek aviditeyle bağlanır (71) *C. neoformans*'a monosit, nötrofil ve makrofajlarda bağlanma oranının yüksek MBL düzeylerinde arttığı bildirilmiştir (114). MBL gen polimorfizmi ile immünoşüpresif kişilerde görülen kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz ilişkilendirilmiştir. Aspergillozlu bireylerde MBL D aleli sıklığı sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (115). Hafif seyirli malarya enfeksiyonu görülen çocuklarda ciddi seyirli malarya enfeksiyonu olan çocuklara göre MBL yapısal gen mutasyonları ve düşük MBL seviyelerine daha nadiren rastlanmıştır (116). MBL'nin *Cryptosporidium parvum* sporozoitlerine bağlanarak komplemanı aktive etmektedir. MBL yapısal gen mutasyonları açısından homozigot olanlarda kriptosporidoz sıklığının arttığı Zambiya'da HIV enfekte kişilerde yapılan bir çalışmada, gösterilmiştir (117). Yoğun bakım hastalarında sepsis ve septik şok gelişimi ile MBL varyant alellerinin varlığı ilişkili bulunmuştur. Garred ve arkadaşlarının çalışmasında MBL varyant alel sıklığı ve MBL eksikliği sepsis gelişen hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır (118). MBL eksikliği olan hastalarda mortalite oranı daha da yüksek bulunmuştur (119). Düşük MBL düzeylerinin yapılan çalışmalarda yoğun bakım hastalarında sepsis, septik şok gelişimi ve mortalite riski açısından kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (118, 120).

Çalışmamızda akut ve subakut bruselloz olgularında MBL geni kodon 54 polimorfizmi brusellozda komplikasyon gelişimi ile MBL gen polimorfizminin ilişkisinin araştırılması ile bu olgularda tedavi öncesi ve sonrası serum MBL düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2012 – Haziran 2015 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda akut ve subakut bruselloz tanısı almış herhangi bir komplikasyon (kardiyovasküler, osteoartiküler, genitoüriner v.b.) gelişmemiş ve tedavi almamış 20 bruselloz olgusu ve çeşitli komplikasyon gelişen 20 bruselloz olgusu olmak üzere toplam 40 erişkin hasta ile 50 sağlıklı erişkin kontrol grubu çalışmaya alındı.

Bruselloz tanısı klinik bulgular (ateş, terleme, eklem ağrısı vb.) eşliğinde; serolojik olarak STA:1/160 ve/veya Coombs testi:1/320 ve üzeri saptanması ve/veya pozitif kan kültürü elde edilmesi ile konuldu.

Brucella Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. Brucella enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kültür için alınan örnekler BacT/ALERT (Biomérieux[®], Fransa) şişesine alındıktan sonra BacT/ALERT 3D (Biomérieux[®], Fransa) otomatize kültür sistemine yüklendi. Besiyerinde üreyen koloni örnekleri Vitek 2 (Biomérieux[®], Fransa) otomatize identifikasyon cihazında tanımlandı.

Serolojik tanısında aglütinasyon testleri [Rose – Bengal, STA (Wright testi), 2-ME ve anti- Brucella Coombs testleri] kullanıldı. Serolojik tanısı için gerekli antijenler Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'ndan sağlandı. Rose – Bengal (Micropath[®] Rose – Bengal, İngiltere) boyası ile boyanmış ölü *B.abortus*, *B.melitensis*, *B.suis* süspansiyonu rose – Bengal testinde kullanıldı.

Standart Tüp Aglütinasyon testi için; dokuz test tüpü spora yerleştirildi, üzerlerine hastanın numarası ve titreler yazılarak ilk tüpe 0.9 mL ve diğer tüplere ise 0.5 mL SF konuldu. İlk tüpe 0.1 mL hasta serumu konularak karıştırıldı. İlk tüpten ikinci tüpe 0.5 mL aktarılarak karıştırıldı. Bu işlem yedinci tüpe kadar devam ettirilerek böylece iki kat serum dilüsyonları elde edildi. Yedinci tüpten 0.5 mL dışarıya atıldı. İşlem sonucunda elde edilen dilüsyonlar 1/10 ile 1/640 arasında değişmektedir. Tüplere 0.5 mL boyasız Brucella SAT antijeni eklendi. Böylece 1/20-1/1280 son dilüsyonlar elde edilmiş oldu. En az 20 saniye çalkalayarak serum ve antijenin karışması sağlandı. 37°C inkübatörde veya su banyosunda (titreşimsiz

ortamda) 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası değerlendirilmede 1/80 ve üzeri titreler pozitif olarak kabul edildi.

Coombs testinde ise SAT'ın basamakları aynı şekilde uygulandı. Tüpler aynı inkübasyon koşullarında 24 saat inkübe edildi. Aglütinasyon veren tüpler not edildi ve testten çıkartıldı. Aglütinasyon vermeyen tüpler santrifüj edilerek (2000 devirde × 20 dk) süpernatant kısım atıldı, çökelti üzerine 0.5 mL SF eklendi ve pipetleme yapılarak karışması sağlandı. Üç kez santrifügasyon ve yıkama işlemi tekrarlandı. Çökelti üzerine 0.45 mL SF eklendi ve yeniden süspanse edilerek tüplerin üzerine 0.05 mL (50 µL) Coombs serumu (anti-human globülin) eklendi, tekrar inkübatöre kaldırıldı ve 24 saat sonra aglütinasyon yeniden değerlendirildi. 1/320 ve üzeri titreler test için pozitif kabul edildi.

Standart Wright ve 2-ME testleri için *B.abortus* s99 şuşundan hazırlanmış antijen (Seromed, Türkiye) kullanıldı. Standart Wright testi negatif olarak saptanan hastalarda klinik olarak bruselloz şüphesi olması durumunda anti-Brucella Coombs testi (Virion/Serion, Almanya) bakıldı.

Hasta ve Kontrol Bilgileri. Hastaların bilgileri standart bir forma kaydedildi. Bu forma hastaların doğum tarihleri, cinsiyetleri, başvuru semptomları, fizik inceleme bulguları, laboratuvar sonuçları, tedavi rejimleri ve izlemleri kaydedildi. Laboratuvar değerlendirilmesi olarak; tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, CRP ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, mikrobiyolojik olarak kültür ve serolojik testler (Rose Bengal, standart Wright aglütinasyon testi, 2-ME aglütinasyon testi ve gerekiyor ise anti-Brucella Coombs testleri) bakıldı. Gerek görülen hastalara batın ultrasonografisi, Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri uygulandı.

Kontrol grubu olarak; daha önce bruselloz tanısı almamış, serum standart Wright aglütinasyon testleri negatif olan, herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı erişkinler seçildi.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı alınıp, gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hasta ve kontrol grubundan etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüpe 2 ml olacak şekilde kan örnekleri alındı. Bu örneklerden MBL genotipi ve tedavi öncesi ve sonrası serum MBL düzeyi çalışıldı.

2.1. Genotip Araştırılması

Hasta grubunda tedavi öncesi ve kontrol grubundan 2 ayrı EDTA'lı tüpe 4'er cc kan alınarak. EDTA'lı kanlar DNA izolasyonu yapılana kadar -20 °C'de saklandı. DNA izolasyonları magna pure compact (Roche, Almanya) nükleik asit izolasyon cihazı kullanılarak mpc nükleik asit izolasyon kiti (Roche,Almanya) ile gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'lar Real Time PCR çalışması ile polimorfizm tespiti yapılana kadar -20 °C'de saklandı. Elde edilen DNA'lardan MBL 2 geni ekzon 1 de mevcut kodon 54 polimorfizmi GGC-GAC, Gly54Asp,allel B (rs 1800450) spesifik olarak hazırlatılan Light SNiP (Tıbbi mol Biol, Almanya) kiti kullanılarak light cycler 2.0 (Roche, Almanya) cihazında Real Time PCR çalışması ile tespit edilerek ve Melting eğrisi analizi ile polimorfizm varlığı tespit edilen, hasta grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda ELİSA cihazı ile MBL human ELİSA kiti (Sunred, Çin) kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası serum MBL düzeyi araştırıldı

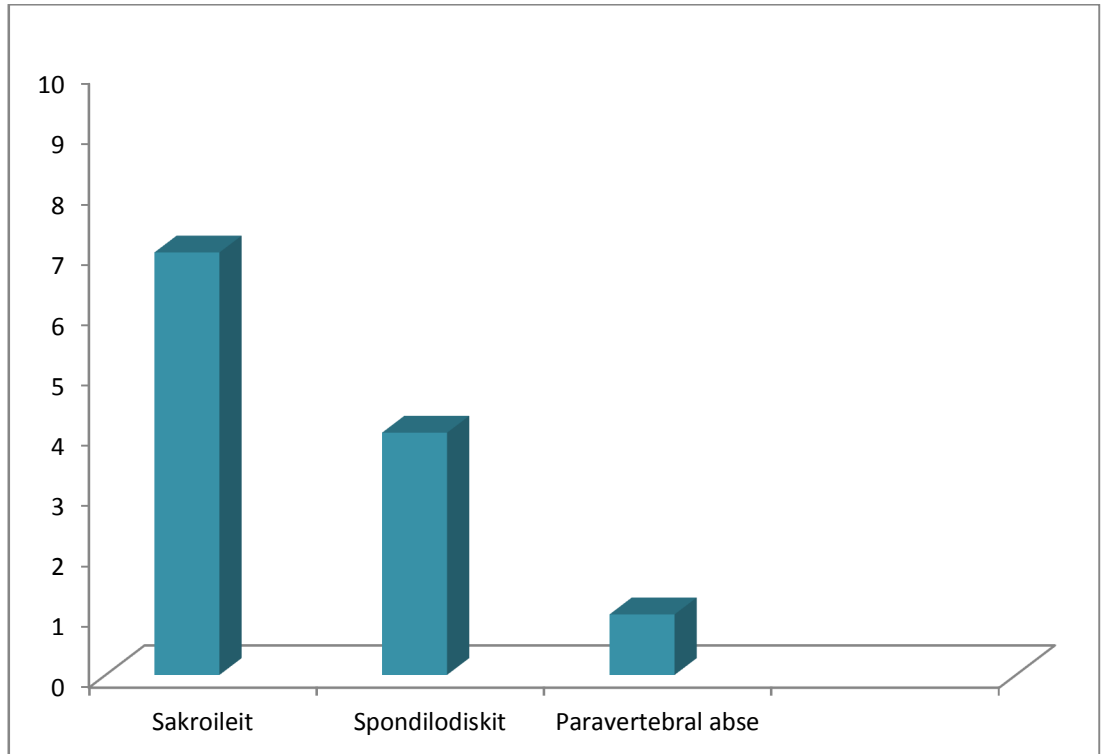
2.2. İstatistiksel Analiz

Bulguların analizi için SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm Standart Sapma şeklinde sunuldu. Sürekli parametrik değişkenlerin grup karşılaştırması için T-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ise ki-kare (χ^2) ve Fischer'in kesin ki-kare testi uygulandı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası MBL düzeylerinin karşılaştırılmasında paired T testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun MBL gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında lojistik regresyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Hasta grubumuzda yaş ortalaması 46.12 ± 15.55 (yaş aralığı 22-68) olarak sonuçlanmış ve en fazla olgu 22-45 yaş grubunda görülmüştür. Kontrol grubumuzda yaş ortalaması 47.21 ± 19.33 (yaş aralığı 22-72) olarak sonuçlandı. Bruselloz olgularımızın 21'i (%52.5) erkek, 19'u (%47.5) kadındı. Erkek olgularda yaş ortalaması, 44.43 ± 15.91 (yaş aralığı 22-68) olarak saptanırken, kadın olgularda 48.41 ± 15.22 (yaş aralığı 24-56) olarak saptandı. Kontrol grubumuzda ise olgularımızın 26'sı (%52) kadın, 24'ü (%48) erkekti.

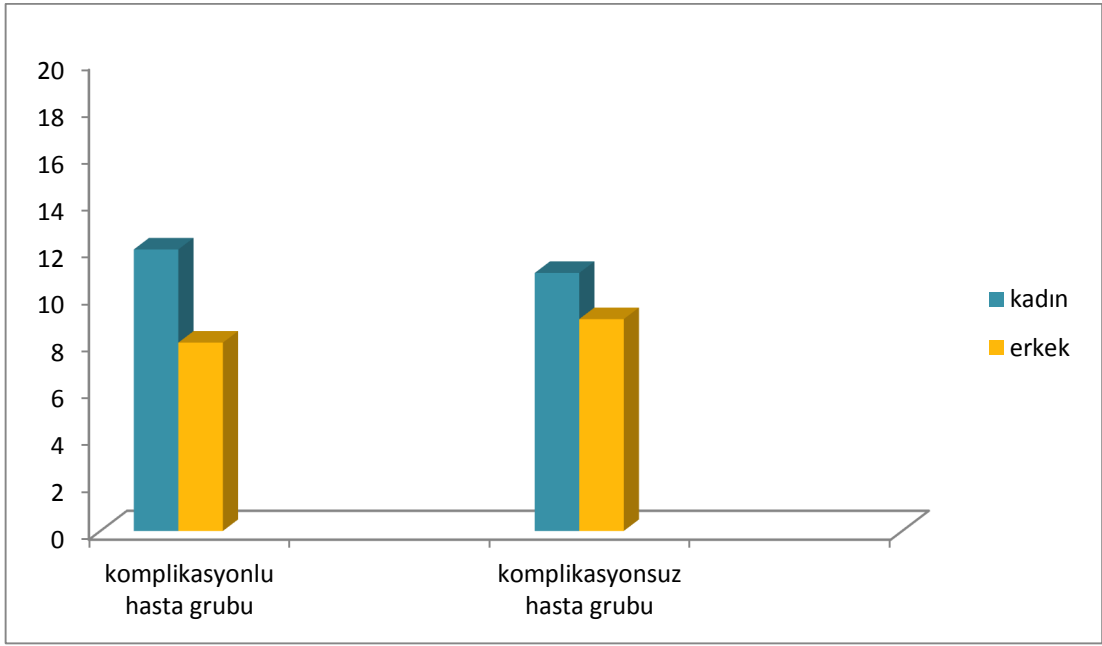
Hasta grubunda izlenen en sık komplikasyon 11 (%27.5) hastada görülen osteoartiküler komplikasyonlar idi. En sık görülen osteoartiküler komplikasyonlar; 7 hastada (%17.5) sakroileit, 4 (%10) hastada ise spondilodiskit olarak tespit edildi. 1 hastamızda paravertebral abse (%2.5) görüldü. 20 olgudan oluşan komplikasyonlu hasta grubumuzda 1 Brucella epididimoorşit olgusu, 1 Brucella infektif endokardit, 1 nörobruselloz olgusu ve 5 olgumuzda hepatomegali, 1 olgumuzda ise splenomegali mevcuttu (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların osteoartiküler komplikasyonlara göre dağılımı

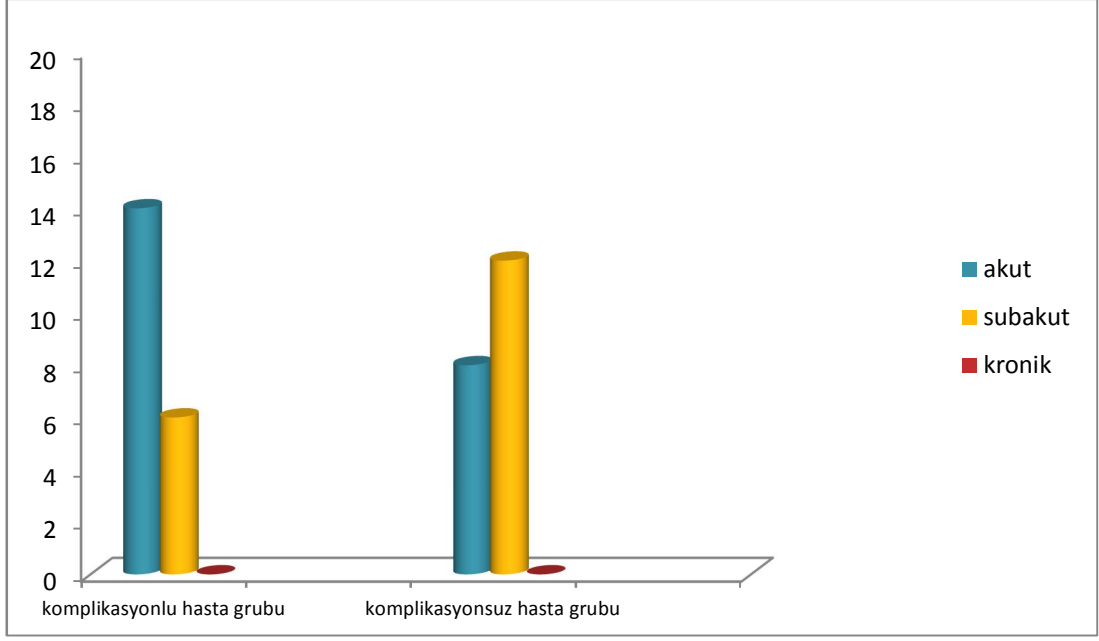
Komplikasyonlu hasta grubumuzda yaş ortalaması 48.65 ± 17.54 (yaş aralığı 22-68) olarak sonuçlanırken komplikasyonsuz hasta grubumuzda yaş ortalaması

43.60±13.24 (yaş aralığı 24-68) olarak sonuçlanmıştır. Olgularımızın yaş ortalamaları ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Komplikasyonla seyreden bruselloz olgularımızın 8'i (%40) erkek, 12'sinin (%60) kadın olduğu görüldü. Komplikasyonsuz bruselloz olgularımızın 9'u (%45) erkek 11'inin (%55) kadın olduğu görüldü. Çalışmamızda komplikasyonlu ve komplikasyonsuz olgular arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 8).



Şekil 8. Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların cinsiyete göre dağılımı

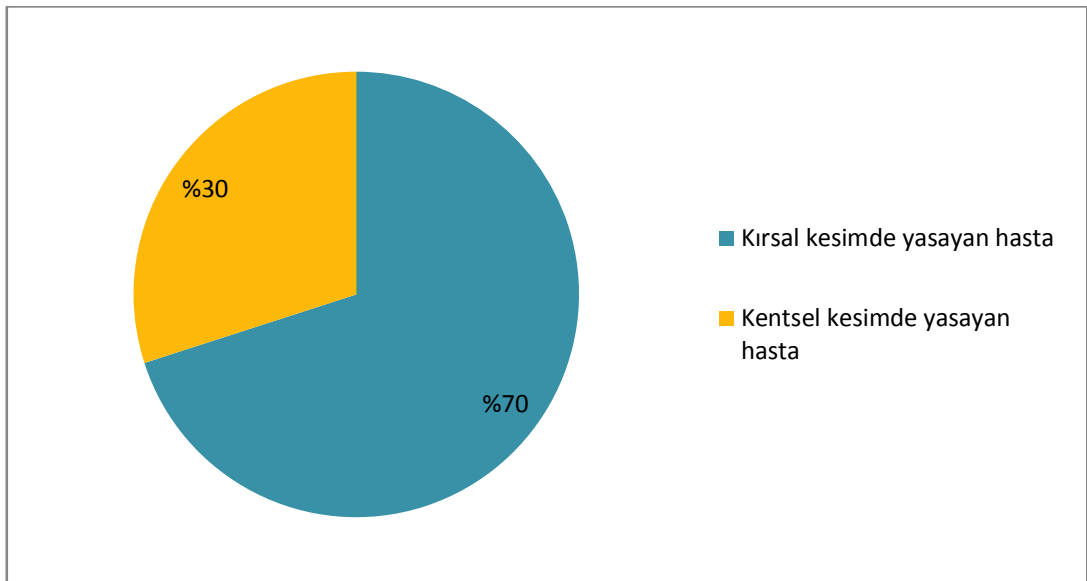
Klinik başvuru şekli olarak en sık başvurunun akut bruselloz olduğu gözlemlendi. 40 bruselloz olgumuzun 22'si (%55) akut, 18'i (%45) subakut olarak görüldü, Çalışmamızda kronik bruselloz olgusu olmamakla birlikte 5 olgu (%12.5) relaps olarak değerlendirildi (Şekil 9).



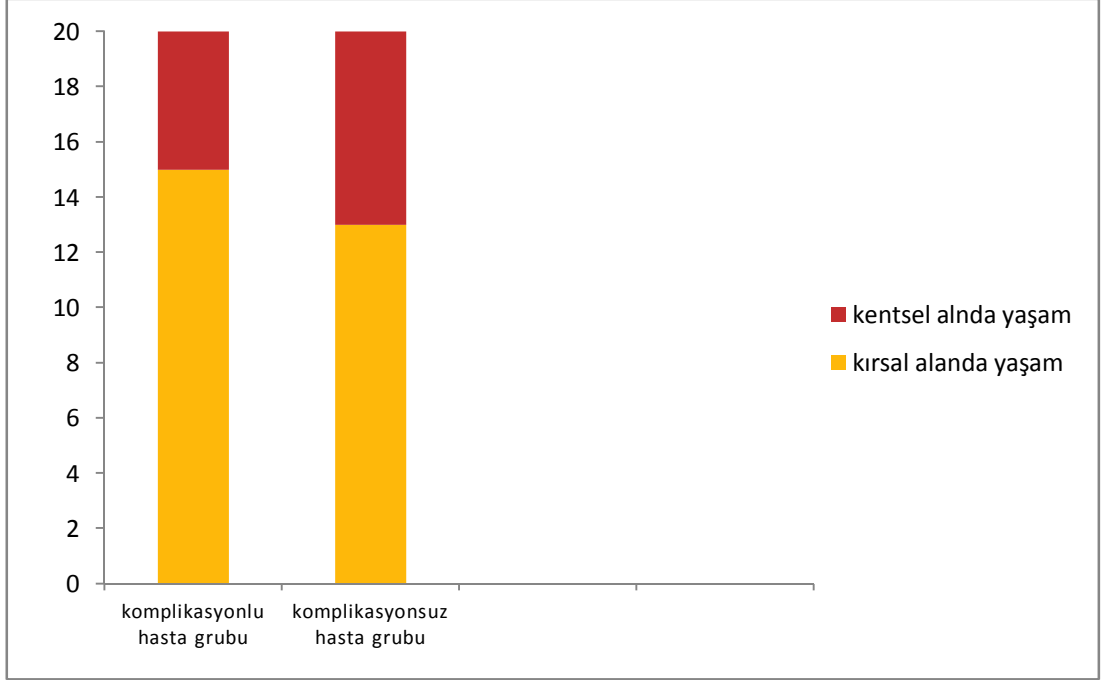
Şekil 9. Komplikeyonlu ve komplikeyonsuz hastaların klinik başvuru şekiline göre dağılımı

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan 40 bruselloz olgusunun 28'i (%70) kırsal kesimde yaşamaktayken, 12 'sinin (%30) kentlerde yaşadığı görüldü (Şekil 10).

Komplikeyonlu 20 bruselloz olgumuzun 15'i (%75) kırsal kesimde, 5'i (%25) kentlerde yaşamaktayken, komplikeyonsuz 20 bruselloz olgumuzun 13'ü (%65) kırsal kesimde 7'si (%35) kentlerde yaşamaktaydı (Şekil 11).



Şekil 10. Hastaların yaşam alanına göre dağılımı (n:40).



Şekil 11. Komplikeyonlu ve komplikeyonsuz hastaların yaşam alanına göre dağılımı

Kırsal kesimde yaşayan hastaların % 100'ü hayvancılıkla uğraşmakta ve beslenme rejimlerinde çoğunlukla hayvansal gıdalar yer almaktaydı.

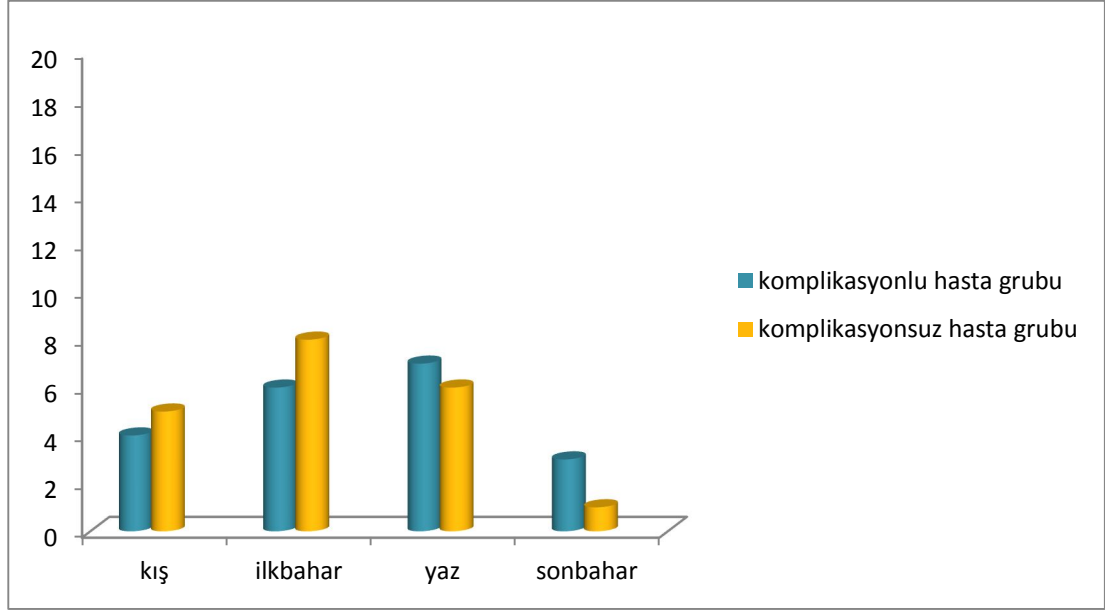
Çalışmamızda komplikeyonlu ve komplikeyonsuz olgular arasında hastaların kırsal ya da kentsel alanda yaşaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Enfeksiyon için olası kaynak olguların tamamında (%100) saptandı. Komplikeyonlu olgularımızın 18'inde (%95) çiğ süt ve süt ürünleri tüketme hikayesi mevcutken bu olgularımızın 15'inde (%75) hayvancılık öyküsü mevcuttu. Komplikeyonlu grupta laboratuvar kaynaklı bulaş olan 2 olgunun (%5) 1'i mikrobiyoloji laboratuvar teknisyeni, biri Klinik Mikrobiyoloji asistanı idi.

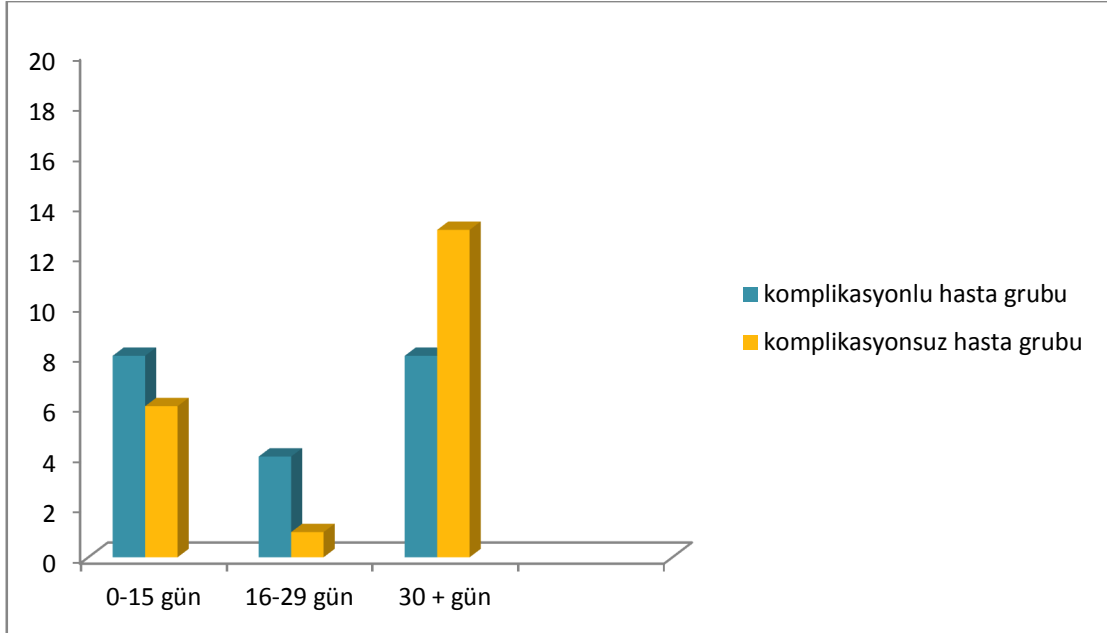
Komplikeyonsuz olgularımızın, 18'inde (%95) çiğ süt ve süt ürünleri tüketme hikayesi mevcutken, 13 olguda (%65) hayvancılıkla uğraşma öyküsü mevcuttu. Çalışmaya aldığımız 20 olgunun 2'si ise (%5) veteriner hekimdi.

Hastaların 14'ünde (%35) semptomların ilkbahar, 13'ünde (% 32.5) yaz, 4'ünde (%10) sonbahar, 9'unda (%22.5) ise kış aylarında başladığı saptanmıştır. Komplikeyonlu ve komplikeyonsuz hasta grubunda semptomların daha çok ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıktığı görülmüş olup istatistiksel analizde komplikeyon ile oluştuğu mevsim arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

(Şekil 12). Çalışmaya alınan olgularda, klinik olarak şikayetlerin başlaması ile kliniğimize başvuruları arasında geçen süre 5 gün ile 65 gün (ortalama 35 ± 30 gün) arasında değişiyordu. Hastaların 14'ü (%35) ilk 15 gün içinde, 5 hasta (%12.5) 16-29 gün, 21 (%52.5) hasta ise 30'uncu günden sonra başvurmuş olup komplikasyonlu ve komplikasyonsuz grup arasında hastaneye başvurma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 13).

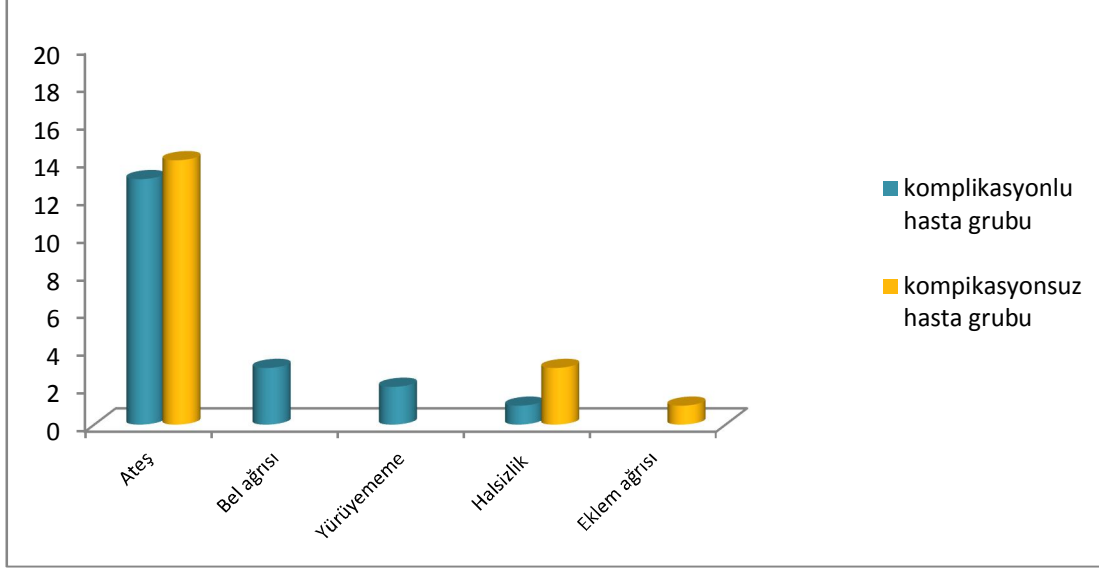


Şekil 12. Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların mevsimsel dağılımı



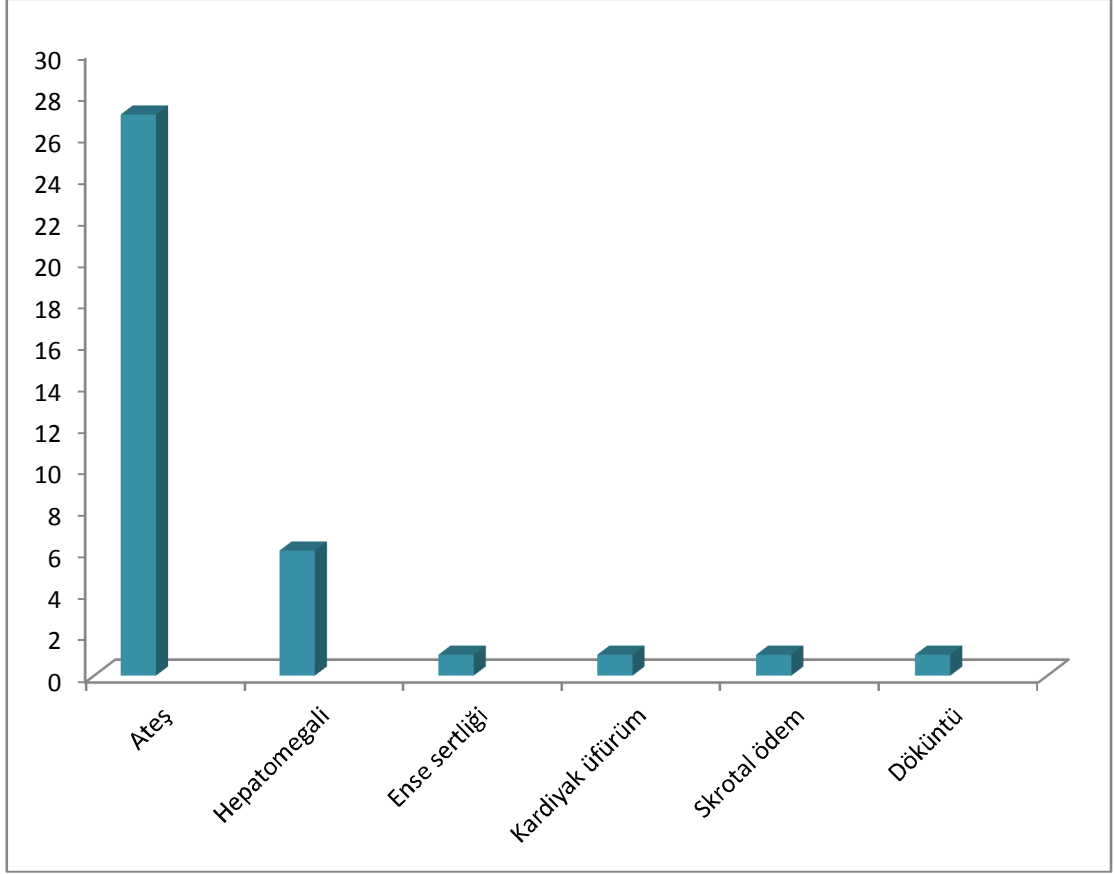
Şekil 13. Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların başvuru zamanına göre dağılımı

Çalışmaya alınan olgularda en sık başvuru şikayeti 27 (%67.5) hastada saptanan ateşti. Ateş yakınması, komplikasyonlu grupta 13 hastada (%65), komplikasyonsuz hasta grubunda ise 14 hastada (%70) görüldü. Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz grupta başvuru şikayeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14. Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

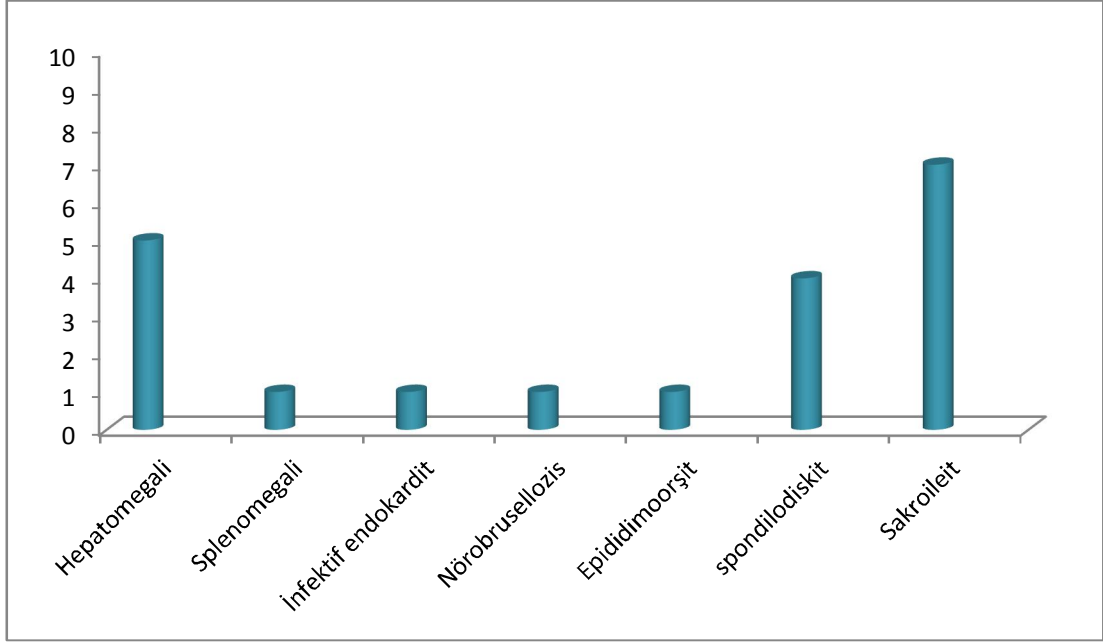
Hastalarımızda en sık fizik muayene bulgusu ateşti (%67.5). Daha sonra sırasıyla, hepatomegali 5 (%12.5) hastada, splenomegali 1 (%2.5) hastada, döküntü 1 (%2.5) hastada ense sertliği 1 (%2.5), kardiyak üfürüm 1 (%2.5), scrotal ödem ise 1 (%2.5) hastamızda tespit edildi (Şekil 15).



Şekil 15. Hastaların fizik muayene bulgularına göre dağılımı

Sakroileit gelişen 7 olguda (%17.5), spondilodiskit saptanan 4 olgumuzda (%10), nörobruselloz olan 1 (%2.5) olguda MRG tetkiki yapılmıştı. Vertebral tutulumlarda MRG görüntüleme yöntemi ile tanı koyma kolaylığı sağlanmışken, paravertebral apseli olgularda radyolojik görüntüleme yöntemi olarak en sık MRG uygulanmış olup bunun yanında apse odağından alınan materyalden kültür yapılmış, ancak herhangi bir etken üretilenmemiştir. Fizik muayenede ense sertliği pozitif olarak değerlendirilen ve menenjit şüphesi olan 1 olguya lomber ponksiyon yapıldı, BOS'nın mikroskopik ve biyokimyasal incelenmesinde, saptanan anormal bulgular (40 lökosit/mm³, protein düzeyinin 36 mg/dl, glukoz düzeyinin kan glukoz düzeyine oranı 58/100,2/3'ünden düşük olması) ve BOS'da ve serumda STA testi pozitifliği ile konuldu. Nörobrusellozlu olguda kranial MRG tetkiki normal olarak sonuçlandı. Hepatomegali 6 (%15) hastamızda, splenomegali 1 (%2.5) hastamızda tespit edilmiş olup bu vakaların tanısında ultrasonografi (USG)'den faydalanılmıştı. Skrotal ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran 1 hastamızda (%2.5) epididimoorşit tanısı klinik bulgular ve orşiektomi sonrası alınan doku örneğinin patolojik olarak incelenmesi ve STA

testinin 1/160 gelmesi ile konuldu. Epididimoorşit görülen hasta 30 yaşından küçüktü. Çalışmamızda 1 (%2.5) hastamızda kardiyak üfürüm olması nedeniyle TEE (Trans Eosophagial Eko) planlanmış, eko sonucu hastada aort kapağında vejetasyon tespit edilmiştir. Hastadan alınan 2 adet kan kültüründe *B. mellitensis* üremesi üzerine Brucella endokardit tanısı konulmuş olup, hastanın medikal tedavisi rifampisin, doksisisiklin ve seftriakson olacak şekilde düzenlenmiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Komplikebruseloz olgularının dağılımı

Olgularımızda lökosit değerleri komplikebruseloz hasta grubunda $6470,00 \pm 2353,93 / \mu\text{L}$, komplikebruselozsuz hasta grubunda $6707,00 \pm 1754,63 / \mu\text{L}$, hemoglobin değerleri komplikebruseloz hasta grubunda $12,05 \pm 1,84 \text{ g/dL}$, komplikebruselozsuz hasta grubunda $13,10 \pm 2,07 \text{ g/dL}$, platelet değerleri ise komplikebruseloz hasta grubunda $252800,00 \pm 70293,07 / \mu\text{L}$, komplikebruselozsuz hasta grubunda ise $246350,00 \pm 617333,95 / \mu\text{L}$ olarak saptanmış olup çalışmamızda komplikebruselozlu ve komplikebruselozsuz hasta gruplarının beyazküre, hemoglobin ve platelet değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$) Hastalarımızın CRP değerleri 24 hastada (%60) $> 5 \text{ mg/L}$ idi. Komplikebruselozlu hasta grubunda CRP değerleri $32,25 \pm 37,23 \text{ mg/L}$ (3-103) komplikebruselozsuz hasta grubunda ise $11,29 \pm 13,28 \text{ mg/L}$ (3-47) olarak saptandı. Hastalarımızın % 47,5 'inde ALT, %47,5'sinde AST değeri laboratuvarımızın normal değer aralığı olan 40 U/L 'den yüksek saptandı. Hastalarımızın beşinde (%12,5) ALT,

dördünde (%10) ise AST değeri 100 U/L'den yüksekti. Komplikeyonlu hasta grubunda AST değeri 86.85±91.44 U/L, komplikeyonsuz hasta grubunda ise 30.10±14.55 U/L (olarak ALT değeri ise komplikeyonlu hasta grubunda 101.15±115.38 U/L, komplikeyonsuz hasta grubunda ise 30.55±20.24 U/L olarak saptandı. Çalışmamızda komplikeyonlu ve komplikeyonsuz hasta grubumuzun AST, ALT, CRP değeri karşılaştırıldığında komplikeyonlu grupta komplikeyonsuz hasta grubuna göre AST, ALT ve CRP değeri anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05) (Tablo 1).

Tablo 1. Komplikeyonlu ve komplikeyonsuz hastaların laboratuvar değeri

	Komplikeyonlu hasta (n:20)	Komplikeyonsuz hasta (n:20)	p değeri
WBC (µL)	6470.00±2353.93	6707.00±1754.63	.095
Nötrofil (%)	56.80±11.93	52.75±8.81	.507
Lenfosit (%)	32.0±10.87	35.20±8.377	.564
Monosit (%)	6.45±2.93	7.55±2.90	.746
Hemoglobin (g/dL)	12.05±1.84	13.10±2.07	.688
Hematokrit (%)	37.50±6.12	39.10±2.07	.111
Trombosit (birim)	252800.00±70293.07	246350.00±61733.95	.514
ESH (mm/h)	30.65±29.75	19.70±13.63	.012
CRP (mg/L)	32.25±37.23	11.29±13.28	.000
AST (U/L)	86.85±91.44	30.10±14.55	.002
ALT (U/L)	101.15±115.38	30.55±20.24	.001

WBC: Beyaz küre, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein,

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

40 kişiden oluşan hasta grubumuzda beyaz küre, AST, ALT, CRP, ESH ile hastaların kırsal alanda yaşama veya cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 2. Kadın ve erkek hastaların laboratuvar değerleri

	Erkek hasta (n:21)	Kadın hasta (n:19)	p değeri
WBC (μL)	6652.85 \pm 2178.66	6517.36 \pm 1961.03	.838
Nötrofil (%)	56.42 \pm 11.74	52.94 \pm 9.03	.304
Lenfosit (%)	33.14 \pm 11.15	34.31 \pm 8.03	.707
Monosit (%)	6.85 \pm 2.79	7.15 \pm 3.13	.750
Hemoglobin (g/dL)	12.95 \pm 1.82	12.15 \pm 2.16	.217
Hematokrit (%)	39.71 \pm 5.40	36.73 \pm 4.82	.075
Trombosit (birim)	244000 \pm 59054	246350.00 \pm 72871	.577
ESH (mm/h)	23.85 \pm 26.52	26.63 \pm 20.29	.714
CRP (mg/L)	24.03 \pm 30.42	19.26 \pm 29.19	.616
AST (U/L)	75.14 \pm 92.18	40.05 \pm 26.72	.118
ALT (U/L)	90.42 \pm 116.72	38.68 \pm 25.10	.066

WBC: Beyaz küre, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein,

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 3. Kent ve kırsal alanda yaşayan hastaların laboratuvar değerleri

	Kırsal (n:28)	Kent (n:12)	p değeri
WBC (μL)	6562.14 \pm 1873.41	6650.00 \pm 2513.78	.903
Nötrofil (%)	54.10 \pm 11.33	56.33 \pm 8.73	.548
Lenfosit (%)	32.00 \pm 8.86	32.00 \pm 8.86	.475
Monosit (%)	6.57 \pm 2.96	8.00 \pm 2.69	.160
Hemoglobin (g/dL)	12.46 \pm 1.89	12.83 \pm 2.32	.601
Hematokrit (%)	38.42 \pm 5.63	38.00 \pm 4.61	.818
Trombosit (birim)	254785 \pm 67093	237416 \pm 62255	.448
ESH (mm/h)	26.32 \pm 22.99	22.50 \pm 25.50	.644
CRP (mg/L)	18.24 \pm 26.05	30.00 \pm 36.41	.254
AST (U/L)	62.71 \pm 74.06	48.58 \pm 36.41	.569
ALT (U/L)	72.32 \pm 99.89	50.75 \pm 58.19	.491

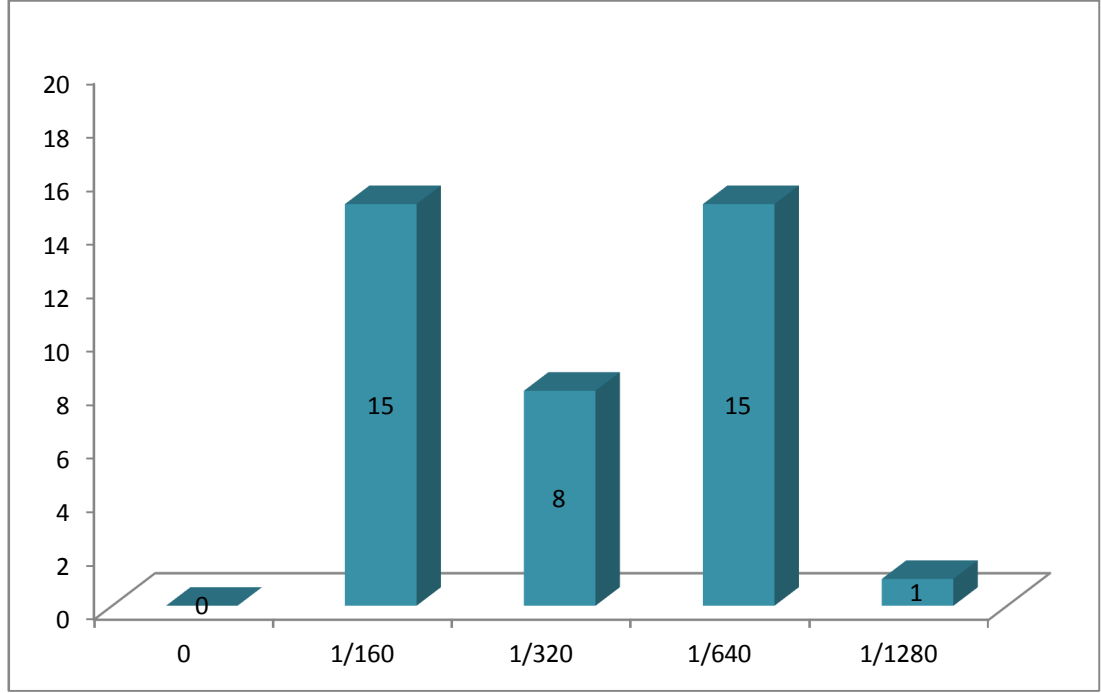
WBC: Beyaz küre, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-Reaktif Protein,

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Hastalarımızın tümüne STA testi yapıldı. Olgularımızın STA test titreleri 0 ile 1/1280 arasında değişiyordu. STA testi 15 (%37.5) hastada 1/160, 8 (%5) hastada

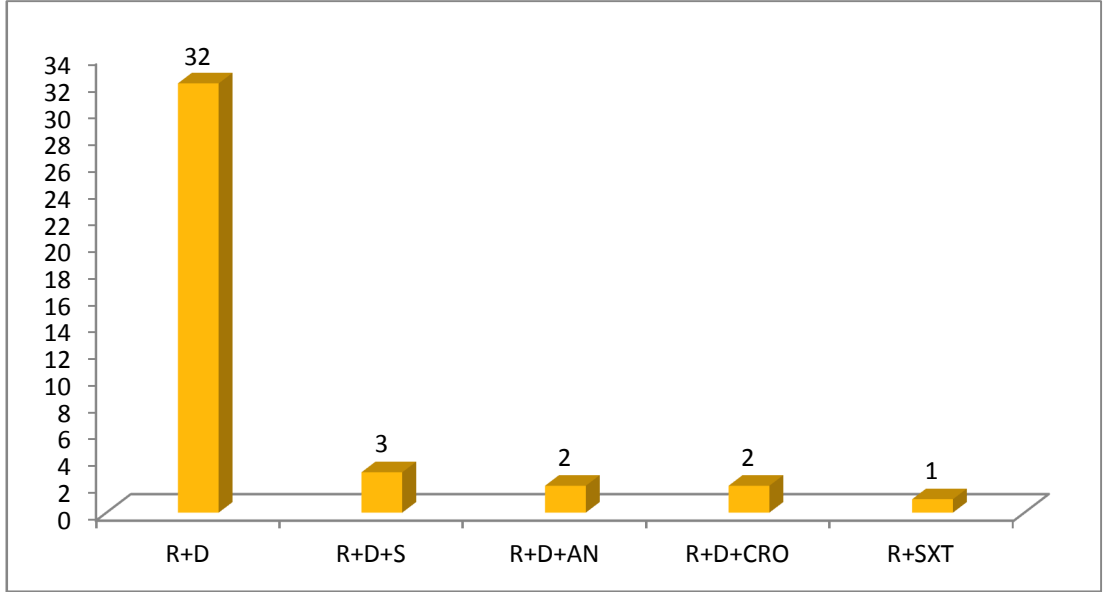
1/320, 15 (%37.5) hastada 1/640 saptanırken,1 (%2.5) hastamızda 1/1280 olarak saptandı. Hastalarımızın 1'inde (%2.5) STA testi negatif olarak sonuçlanmış olup hastamızın tanısı kan kültüründe *Brucella* spp. üremesi ile konulmuştur (Şekil 17).

Komplikasyonlu hasta grubu ile komplikasyonsuz hasta grubunun brucella STA titrelerinin karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($p>0.05$).



Şekil 17. Hastaların STA değerlerinin dağılımı

Çalışmamızda beş farklı tedavi kombinasyonu değerlendirmeye alındı. En sık tercih edilen tedavi kombinasyonu hastaların 13'ünde (%75.9) tercih edilen 45 günlük Rifampisin +Doksisiklin tedavisi idi. 4 hastamızda Rifampisin +Doksisiklin +streptomisin tedavisi,3 hastamızda Rifampisin+Doksisiklin+Amikasin,2 hastamıza Seftriakson +Rifampisin+Doksisiklin tedavisi verildi. Komplikasyonsuz grupta 19 hastamız Rifampisin+Doksisiklin 1 hastamız gebeliğinden dolayı Rifampisin+trimetoprim sulfametaksozol tedavisi aldı (Şekil 18).



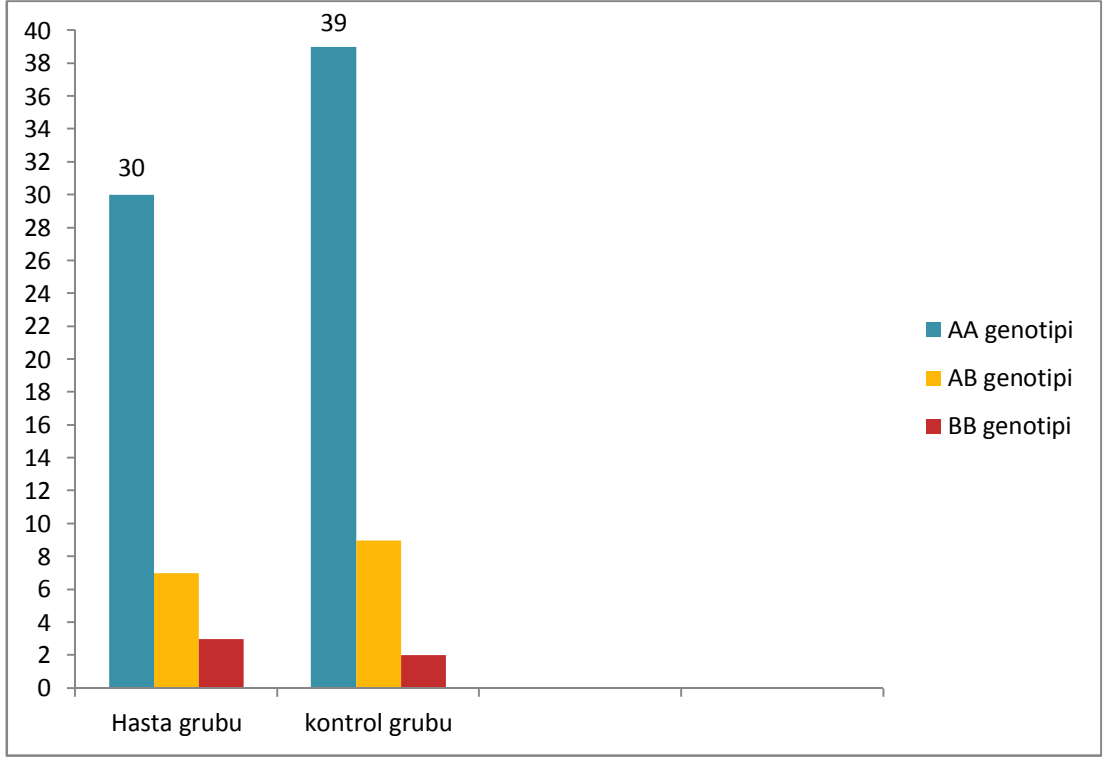
Şekil 18. Hastaların tedavi rejimlerinin dağılımı R:Rifampisin, D: Doksisisiklin S:Streptomisin, AN: Amikasin, SXT: Trimetoprim sulfametaksazol, CRO: Seftriakson)

40 kişiden oluşan hasta grubumuzda ve 50 kişiden oluşan kontrol grubumuzda MBL genotiplerinden; AA normal, BB MBL yapısal gen mutasyonları için homozigot ve AB ise bu mutasyonlar için heterozigot olarak ifade edildi. Bruselloz hastaları ile kontrol grubundaki MBL geni kodon 54 polimorfizmi sıklıkları karşılaştırıldığında; 30 (% 75) hastada AA genotipi, 7 (% 17.5) hastada AB genotipi ve 3 (% 7.5) hastada BB genotipi bulundu. Kontrol grubunda ise 2 (% 4) hastada BB genotipine rastlanırken, AA genotipi 39 (% 78) kişide ve AB genotipi 9 (% 18) kişide saptandı (Şekil 19).

Hasta grubunda varyant allel (AB / BB) görülme sıklığı ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.450$, OR = 0.98, 95%CI (0.33 – 2.92) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarındaki MBL genotip sıklıklarının karşılaştırılması

Genotip	Hasta n = 40 (%)	Kontrol n = 50 (%)	P	OR (%95 CI)
AA	30 (75)	39 (78)		
AB / BB	10 (25)	11 (22)	0.450	0.98 (0.33 – 2.92)

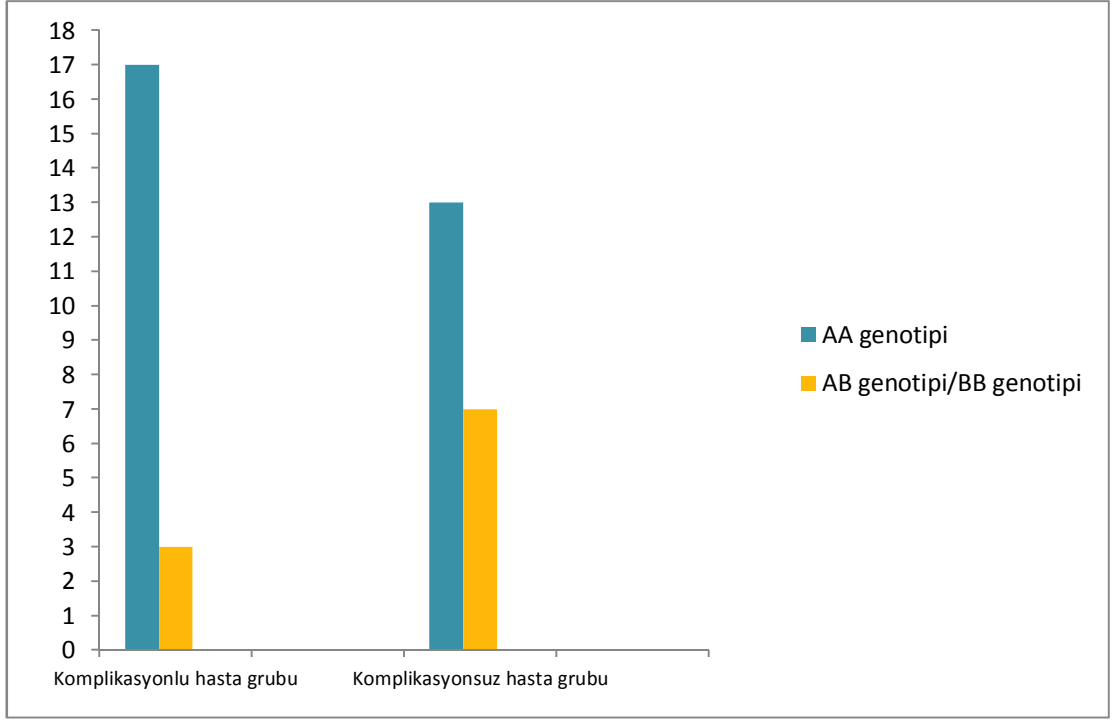


Şekil 19. Hasta ve kontrol grubunda MBL kodon 54 mutasyonunun dağılımı

Yirmi komplikasyonlu ve 20 komplikasyonsuz hastanın genotip sıklıkları karşılaştırıldığında, komplikasyonlu grupta AA genotipi 17 (% 85) hastada, AB ya da BB genotipi 3 (% 15) hastada, komplikasyonsuz hasta grubunda ise 13 (% 65) hastaların AA ve 7 (% 35) hastanın AB / BB genotipi olduğu bulundu. (Şekil 20) Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p = 0.753$, OR = 1.62, 95%CI 0.31 – 8.48) (Tablo 5).

Tablo 5. Komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz hasta gruplarındaki MBL genotip sıklıklarının karşılaştırılması

Genotip	Komplikasyonlu n = 20 (%)	Komplikasyonsuz n = 20 (%)	<i>P</i>	OR (%95 CI)
AA	17 (85)	13 (65)	0.753	1.62 (0.31 – 8.48)
AB / BB	3 (15)	7 (35)		



Şekil 20. Komplikeyonlu ve komplikeyonsuz hasta grubunda MBL kodon 54 mutasyonunun dağılımı

En sık yakınmaları olan ateş, halsizlik ve eklem ağrısı, bel ağrısı, yürüyememe ile gelen hastaların genotip dağılımları değerlendirildiğinde, AA ya da AB / BB alleli taşıma sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0.635, 0.353, 0.920, 0.137, 0.711) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunun genotiplerine göre başvuru sırasında sık görülen şikayetlerinin karşılaştırılması

Fizik inceleme bulgusu	AA genotipi	AB / BB genotipi	P
Ateş (n=27)	18 (%66.6)	9 (%33.3)	0.635
Halsizlik (n=4)	4(% 100)		0.353
Eklem ağrısı (n=1)	1 (% 100)		0.920
Bel ağrısı (n=1)	1 (%100)		0.137
Yürüyememe (n=2)	2 (%100)		0.711

Benzer şekilde, hastaların başvuru sırasındaki fizik inceleme bulguları olan ateş, scrotal ödem, hepatomegali, döküntü, kardiyak üfürüm ve ense sertliği saptanması ile varyant allel görülme sıklıkları kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri 0.635, 0.723, 0.230, 0.864, 0.827, 0.235) (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta grubunun genotiplerine göre başvuru sırasında sık görülen fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Fizik inceleme bulgusu	AA genotipi	AB / BB genotipi	P
Ateş (n=27)	18 (%66.6)	9 (%33.3)	0.635
Scrotal ödem (n=1)	1(% 100)		0.723
Hepatomegali (n=6)	5 (% 83.3)	1 (% 16.6)	0.230
Döküntü (n=1)	1 (% 100)		0.864
Kardiyak üfürüm (n=1)		1 (% 100)	0.827
Ense sertliği (n=1)	1(%100)		0.235

Hasta grubunun başvuru sırasındaki laboratuvar düzeyleri ile MBL genotipinin dağılımı arasındaki ilişkiye bakıldığında; trombosit sayısı, lökosit sayısı ile nötrofil ve lenfosit dağılım oranları bakımından, AA genotipli ve AB ya da BB genotipli hastalar arasında genotip sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tüm parametreler için $p > 0.05$). Yine başvuru sırasındaki CRP, ESH ve AST, ALT düzeyleri bakımından AA genotipli ve AB ya da BB genotipi saptanan olgular arasında genotip sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm parametreler için $p > 0.05$)

Komplikasyonlu hasta grubumuzda AB/BB genotipi saptanan 3 olgumuzda lökosit sayısı 6470.00 ± 2353.93 hücre / mm^3 , AST 86.85 ± 91.44 U/L, ALT 101.15 ± 115.38 U/L, CRP 32.25 ± 37.23 mg/L iken komplikasyonsuz hasta grubumuzda AB/BB genotipi saptanan 7 olgumuzda lökosit sayısı 6707.00 ± 1754.63 hücre / mm^3 , AST 30.10 ± 14.55 U/L ALT 30.55 ± 20.24 U/L, CRP 11.29 ± 13.28 mg/L olarak saptandı (Tablo 8, Tablo 9).

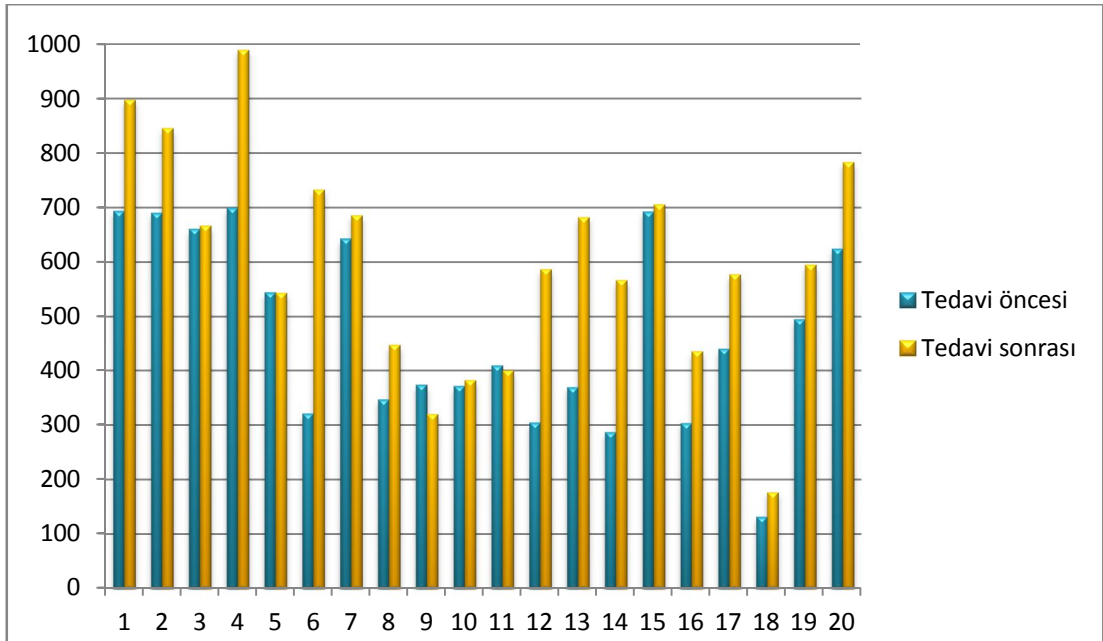
Tablo 8. Komplikeasyonlu hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar verilerinin hastaların genotipleri ile karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	AB / BB genotipi (n = 3)	AA genotipi (n = 17)	P
Lökosit sayısı (hücre / mm ³)	6470.00±2353.93	7583.20 ± 2207.42	>0.05
Nötrofil dağılımı (%)	56.80 ± 11.92	60.11 ± 12.10	>0.05
Lenfosit dağılımı (%)	32.21 ± 10.82	28.12 ± 10.20	>0.05
Trombosit sayısı (milyon hücre / mm ³)	2.52 ± 0.70	1.74 ± 0.80	>0.05
Alanin aminotransferaz (U / L)	101.15 ± 115.38	42.70 ± 18.00	>0.05
Aspartat aminotransferaz (U / L)	86.85±91.44	42.76 ± 18.00	
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm / saat)	30.65 ± 29.75	45.70 ± 29.92	>0.05
CRP (mg/L)	32.25±37.23	20.12±12.55	>0.05

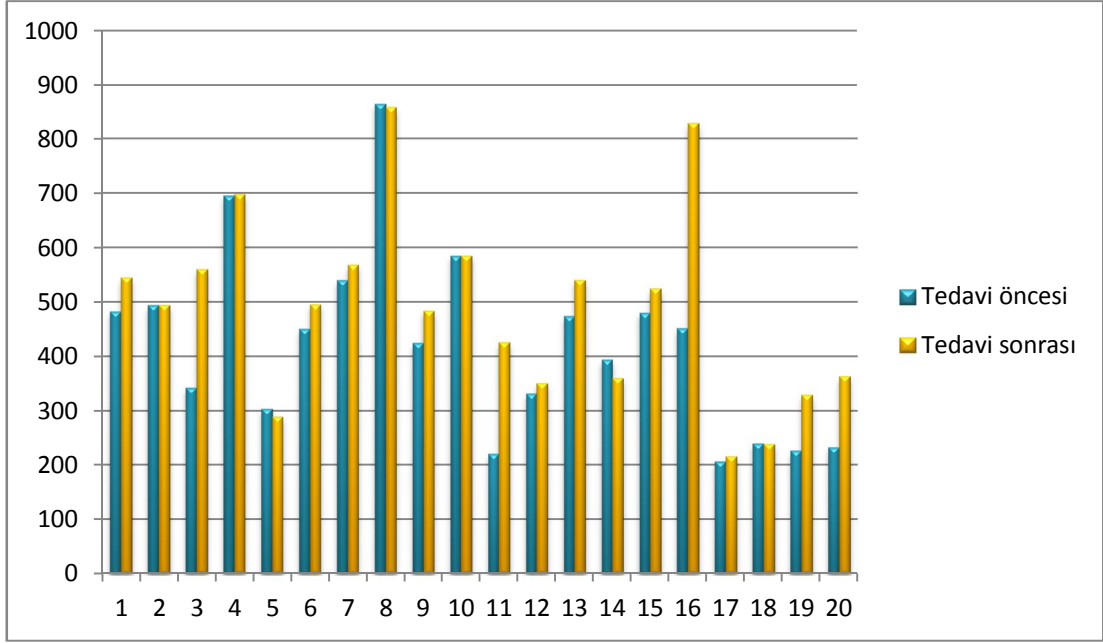
Tablo 9. Komplikeasyonsuz hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar verilerinin hastaların genotipleri ile karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	AB / BB genotipi (n = 7)	AA genotipi (n = 13)	P
Lökosit sayısı (hücre / mm ³)	6707.00±1754.63	6472.00 ± 2107.02	>0.05
Nötrofil dağılımı (%)	52.75± 8.81	62.40 ± 10.12	>0.05
Lenfosit dağılımı (%)	35.20 ± 8.37	33.12 ± 10.25	>0.05
Trombosit sayısı (milyon hücre / mm ³)	2.46 ± 0.61	1.65 ± 0.80	>0.05
Alanin aminotransferaz (U / L)	30.55 ± 20.24	40.70 ± 14.00	>0.05
Aspartat aminotransferaz (U / L)	30.10±14.55	40.72 ± 14.00	
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm / saat)	19.70 ± 13.63	35.71 ± 29.90	>0.05
CRP(mg/L)	11.29±13.28	15.10±10.52	>0.05

Bruselloz olgularında serum MBL düzeyi tedavi öncesi 446.25 ± 171.37 ng/ml iken tedavi sonrası $544.40 \pm 195,58$ ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda ortalama serum MBL düzeyi 688.25 ± 175.41 ng/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p < 0.05$) Çalışmamızda komplikasyonsuz hasta grubunda tedavi öncesi serum MBL düzeyi 470.22 ± 173.26 ng/ml iken tedavi sonrası 600.96 ± 202.91 ng/ml, komplikasyonlu hasta grubunda ise tedavi öncesi serum MBL düzeyi 422.34 ± 170.35 ng/ml iken, tedavi sonrası 487.87 ± 174.95 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Komplikeşyonlu ve komplikasyonsuz hasta grubu tedavi öncesi MBL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte komplikasyonlu hasta grubunda tedavi sonrası serum MBL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Aynı şekilde komplikasyonsuz hasta grubunda da tedavi sonrası düzeylerde anlamlı düzeyde artış saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 21, Şekil 22). Tedavi sonrası ortalama MBL düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 21. Komplikeşyonsuz hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MBL düzeyleri



Şekil 22. Komplikeşyonlu hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MBL düzeyleri

Komplikasyonlu hasta grubumuzda AB/BB genotipi saptanan 3 olgumuzda tedavi öncesi serum MBL düzeyi 417.93 ± 162.82 ng/ml iken tedavi sonrası 485.64 ± 108.07 ng/ml olarak tespit edilirken Komplikeşyonsuz hasta grubumuzda AB/BB genotipi saptanan 7 olgumuzda tedavi öncesi serum MBL düzeyi 379.32 ± 171.55 ng/ml iken tedavi sonrası 493.78 ± 225.10 ng/ml olarak tespit edildi. MBL düzeyleri ve MBL kodon mutasyonu arasındaki korelasyon, komplikeşyonlu ve komplikeşyonsuz hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası serum MBL seviyeleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 10, Tablo 11).

Tablo 10. Komplikeşyon ile başvuran hastalarda tedavi öncesi serum MBL düzeylerinin genotiplerinin karşılaştırılması

Serum MBL düzeyi	AA genotipi (n = 17)	AB / BB genotipi (n = 3)	P
Tedavi öncesi	423.12 ± 176.47 ng/ml	417.93 ± 162.82 ng/ml	> 0.05
Tedavi sonrası	488.27 ± 192.32 ng/ml	485.64 ± 108.07 ng/ml	

Tablo 11. Komplikeşonsuz başvuran hastalarda tedavi öncesi serum MBL düzeylerinin genotiplerinin karşılaştırılması

Serum MBL düzeyi	AA genotipi (n = 13)	AB / BB genotipi (n = 7)	P
Tedavi öncesi	519.17±159.38 ng/ml	379.32±171.55 ng/ml	>0.05
Tedavi sonrası	658.68±171.89 ng/ml	493.78±225.10 ng/ml	

4. TARTIŞMA

Bruselloz, birçok organ ve dokuyu etkileyebilen sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup kendine özgü, ayırt edici belirtileri ve bulguları yoktur. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 1970 yılında 37 olarak bildirilen olgu sayısı, 2004 yılına gelindiğinde 18.408’e ulaşmıştır (121). Yeterli düzeyde hastalık bildirimlerinin olmadığı ülkemizde, brusellozun gerçek prevalansı sanıldığından daha yüksektir. Çetin ve arkadaşları tarafından 1984-87 yıllarında yapılmış 70.009 serum örneğinin incelendiği TÜBİTAK destekli çalışmada, normal popülasyonda %1.8, risk grubunda ise %6.0 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda 50 kişilik sağlıklı kontrol grubumuzda seropozitiflik % 2 olarak saptanmıştır.

2004 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre enfeksiyon en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde görülürken % 0.67 ile en az bildirim Karadeniz Bölgesi’nden olmuştur (121). Hastalık insidansı ülkemizde, Karadeniz Bölgesi’nde en düşük Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde ise en yüksektir. Hastalık insidansındaki bu dağılım farklılığı, hastalığın hayvanlardaki prevalans dağılımı ile uyumlu görünmektedir (123). Sağlık Bakanlığı’na 2004 yılında Rize, Zonguldak, Bartın, Sakarya ve Giresun illerinden bruselloz olgusu bildirilmemiştir. Ülkemizde brusellozun yıllık mortalite hızı milyonda 0.01’dir (121). Ülkemiz gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde inhalasyon yolu ile bulaş ön plandadır (23, 124). Et ürünleri genellikle çiğ tüketilmediğinden ve kas dokusunda bakteri sayısı az olduğundan nadiren enfeksiyon kaynağı olmaktadır (124). İnsandan insana bulaş oldukça nadir olup, cinsel yolla bulaştığı ileri sürülen olgular literatürde mevcut olup, spermde bakteri üretilebilmektedir (6, 125). Bizim çalışmamızda 1 evli çiftimiz mevcuttu ancak hastalarımızın genital sekresyonlarında *Brucella* spp. izole edemediğimiz için, hastalık için olası bulaş kaynağının ortak besin tüketimi olduğu düşüncesi daha kabul edilebilir olarak görülmektedir. Doğanay ve arkadaşları, kan kültüründe *B. melitensis* ürettikleri bir hastalarının babasının, bir aydır bruselloz nedeniyle tedavi gördüğünü, altı hafta önce babasından hastaya kan transfüzyonu yapıldığını belirterek bulaş kaynağı olarak transfüzyonu sorumlu tuttıklarını bildirmişler (126) ayrıca Akçakuş ve ark. (127) ise kan kültürlerinde *B. melitensis*

ürettikleri iki bebeğin, annelerinde hastalık saptanmadığından yenidoğan sarılığı nedeniyle iki ayrı dönemde kan transfüzyonu uygulandığı için bunu transfüzyonla ilişkilendirdiklerini bildirmişler ve hastalığın endemik olduğu bölgelerde donörlerin bruselloz semptomları yönünden sorgulanmaları gerektiğini vurgulamışlardır. Literatürde anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de mevcuttur (7, 8). Hastalığın endemik olduğu diğer ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de bruselloz için temel bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesidir (128, 129). Çalışmamızda olası bulaş yolu 40 (%100) hastamızın tamamında tespit edilmiştir. 36 (%90) hastamızda pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, 4 (%10) hastamızda ise mesleksi temas olası bulaş yolu olarak belirlenmiştir. Mesleksi temas olan 4 olgumuzdan 2'si veteriner hekim 1'i klinik mikrobiyoloji asistanı 1'i mikrobiyoloji laboratuvar teknisyeni idi. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olup bizim çalışmamızda da en sık bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi iken 2. en sık bulaş kaynağı laboratuvar kaynaklı bulaş olarak tespit edilmiştir. Yaşam alanları dikkate alındığında; hastalarımızın 28'i (%70) kırsal kesimde yaşamaktayken 12'si (%30) kentlerde yaşamaktaydı. Ataman-Hatipoğlu ve arkadaşlarının, 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında, olguların %23.8'nin kentlerde %76.2'sinin kırsal bölgede yaşadığını vurgulamışlardır (128). Trakya Bölgesi'nde izledikleri bruselloz olgularının %65'inin Tansel ve ark. (129) yaptıkları çalışmada kırsal bölgeden başvurduklarını bildirmişlerdir. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlar ile uyumlu olup hastalarımızın %70'inin kırsal kesimde yaşaması ve bruselloz insidansının bu bölgelerde daha yüksek olması halkın bruselloz konusunda yeterince bilinçlendirilmediği ve halk eğitim programlarının brusellozis eradikasyonunda geri plana atıldığı düşüncesini doğrulamıştır. Bizim bulgularımız doğrultusunda, hastalığın eradikasyonunda en önemli payın, hastalık ve korunma yöntemleri konusunda halkın eğitilmesi olduğu aşikardır. Bu amaçla, hastalık konusunda bilinçlendirme çalışmaları ve kitlesel eğitim aracı olan medya aracılığı ile bruselloz hakkında eğitim çalışmaları yapılması gerektiği düşünülmektedir .

Daha çok genç erişkinleri etkilemekte olan brusellozun yaşlılıkta insidansı düşmektedir (130). Bruselloz'un daha çok genç yaşlarda ortaya çıkması, yaşlı hastalarda lenforetiküler sistemin gerilemesine bağlanmıştır (87, 90). Bizim

çalışmamızda olguların yaş ortalaması 46.12 ± 15.55 (yaş aralığı 22-68) olarak görülmüştür. En fazla olgunun ise 22-45 (%60) yaş aralığında olduğu görülmüş olup. bruselloz hastalığında komplikasyon gelişimi ile hastaların yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Önemli bir morbidite nedeni olan brusellozisin çalışmamızda daha çok 22-45 (%60) yaş aralığında görülmesi genç ve üretken yaşları etkileyen bu hastalığın önemli bir milli gelir kaybı nedeni olduğu aşikardır. Çalışmamızda hastalığın mevsimsel dağılımı ele alındığında olgularımızın %35'inin ilkbahar mevsiminde, %32,5'inin ise yaz mevsiminde başvurduğu ve 283 bruselloz hastasının yıllık dağılımını Gür ve ark. (9) inceledikleri çalışmalarında, hastaların %68'inin ilkbahar ve yaz aylarında tanı aldıklarını belirtmişlerdir. Bu oranlar çalışmamız ile uyumlu olduğu halde çalışmamızda komplikasyon gelişimi ile hastalığın mevsimsel dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızda brusellozun ilkbahar ve yaz mevsiminde daha sık görülmesi literatürdeki olgulara benzer olarak, bu mevsimlerde taze süt ve taze peynir tüketiminin artmasıyla ilişkilidir. Bruselloz hastalarında ülkemizde bildirilen olgu serilerinde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanılmamıştır (129, 131-135). Ancak Isparta'da yürütülen bir çalışmada, kadınların brusellozis olgularının %64'lük kesimini oluşturduğu bildirilmiştir (132). Bizim çalışmamızda bruselloz gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte ($p > 0.05$) hastalarımızın 19'u (%47.5) kadındı. Hastalarımızın 19'unun (%47.5) kadın olması, kırsal kesimde hayvan bakımı, süt ve süt ürünlerinin hazırlanmasında kadın çalışan sayısının fazla olmasına bağlanabilir.

Çeşitli klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilen bruselloz, birçok hastalık ile karışabilmektedir. Hastaların başvuru semptomlarının incelendiği yayınlarda; ateş %59-100, terleme %41-91, halsizlik %58-98, kas ağrısı %14-60, eklem ağrısı %40-84, baş ağrısı %20-64, kilo kaybı %10-53, iştahsızlık %31-73, döküntü %3-15, splenomegali %11-50, hepatomegali %9-55, periferik artrit %5-30, lenfadenopati %3-28 olarak saptanmıştır (135, 136).

Olgularımızın %67.5'i ateş şikayeti, %10'u eklem ağrısı ile başvurdu, Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların hastaneye başvurmasında en sık rastlanan semptom ateş olmakla beraber komplikasyonlu ve

kompliksionsuz bruselloz olgularımızda başvuru semptomları ve kompliksion gelişimi açısından istatikselle olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p>0.05$).

Hematolojik değışiklikler brusellozda sık görülmekle birlikte tedaviyle beraber kan değerlerindeki anormallikler de geriye dönmektedir. Ancak nadir de olsa ağır trombositopeni, lökopeni gelişen olgular da bildirilmiştir (9). Anemi oluşum mekanizması demir metabolizmasındaki enfeksiyona sekonder azalmaya, hipersplenizm, kanama, kemik iliğı baskılanması veya otoimmün hemolize bağılı olabilmektedir. Çataklı ve ark (137). Al-Eissa ve ark. (138) Palanduz ve ark. (139). çalışmasında % 58.1, çalışmasında % 51 olarak saptanan anemi, Öncel ve ark (140). çalışmasında % 16.6, Buzgan ve ark. (141) yürüttüğü çalışmada ise % 47.4 olarak bulunmuştur. Hipersplenizm, septisemiye bağılı kemik iliğı supresyonu, hemafagositoz veya trombositlerin periferik immün destrüksiyonu bruselladaki trombositopeni mekanizmasının nedeni olabilmektedir (142). Yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda 40 kişiden oluşan hasta grubunda hematolojik bulgular 2 (%5) hastada tespit edilmiştir. Çalışmamızda kompliksionlu ve kompliksionsuz bruselloz olgularımızın beyaz küre, hemoglobin, hemotokrit, platelet değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatikselle olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi ($p>0.05$).

Brusellozda; akut faz reaktanlarının normal olarak bulunduğı belirtilmekle birlikte, bazı yayınlarda hastaların yarısından fazlasında CRP ve ESH yüksekliğı de saptanmıştır (136, 143). Çelebi ve ark. (8) yaptığı çalışmada, ESH hastalarının % 41' inde yüksek, CRP düzeyi ise olguların % 40' unda pozitif olarak bulunmuştur (144, 145). Çalışmamızda hastalarımızın ESH değeri 20 hastada (% 50) >20 mm/h idi. ESH kompliksionlu hasta grubunda 30.65 ± 29.75 mm/h (3-110) kompliksionsuz hasta grubunda ise 19.70 ± 13.63 mm/h (4-56) olarak saptandı. Hasta grubumuzda CRP düzeyleri 24 hastada (%60) >5 mg/L idi. Kompliksionlu hasta grubunda 32.25 ± 37.23 mg/L (3-103) kompliksionsuz hasta grubunda ise 11.29 ± 13.28 mg/L (3-47) Kompliksionlu ve kompliksionsuz bruselloz olgularımızın CRP ve sedimentasyon değerleri kıyaslandığında, kompliksionlu hasta grubunda CRP değerleri yüksek saptanırken bu yükseklik istatikselle olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p<0.05$).

Brusellozda çoğunlukla granüloamatöz hepatit şeklinde gelişen karaciğer tutulumu hepatosplenomegali ile beraber, genellikle çok ciddi olmayan transaminaz yükseklikleri ile seyretmektedir. Olgulardaki transaminaz yüksekliği genellikle tedavi gerektirmemekle birlikte yapılan çalışmalarda %26-57 oranlarında ALT yüksekliği saptanmış olup (135,136) bizim hastalarımızın % 47.5 'inde ALT, %47.5'sinde AST değeri laboratuvarımız referans aralığı olan 40 U/L'den yüksek saptandı. Hastalarımızın beşinde (%12.5) ALT, dördünde (%10) ise AST değeri 100 U/L'den yüksekti. Çalışmamızda komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hasta grubumuzun AST ve ALT değerlerini karşılaştırdığımızda komplikasyonlu hasta grubunda AST ve ALT değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) Komplikasyonlu ve komplikasyonsuz bruselloz olgularımızda; beyaz küre, hemoglobin, hemotokrit, platelet, AST, ALT değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında AST, ALT değerleri komplikasyonlu grupta istatistiksel olarak yüksek tespit edildi ($p<0,05$) Bu bulgular bizde, bruselloz tanısıyla takip edilen hastalarda bu parametrelerin takibiyle komplikasyonların daha erken tespit edilebileceği, böylece yüksek morbidite nedeni olan brusellozisin erken tanı ve daha etkin bir şekilde tedavi edilebileceği düşüncesini doğurmuştur.

Bizim çalışmamızda 5 (%12.5) hastada hepatomegali, 1 (%2.5) hastamızda splenomegali tespit edilmiş olup Tanır ve ark. (146) çalışmalarında hepatomegali %15.6, splenomegali ise % 11.11 oranında saptanırken; Öncel ve ark. (144) % 7 oranında splenomegali saptamışlar, hepatomegali ise tesbit edememişlerdir. Brusella infektif endokarditi tanısıyla takip ettiğimiz bir hastamız mevcuttu ve hastanın tanısı kan kültüründe *Brucella* spp. üremesi ve yapılan TEE'de aort kapağında vejetasyon tespit edilmesi üzerine konulmuştur, Olgumuzda kalp yetmezliği, kapak destrüsyonu ve kardiyak apse olmaması nedeniyle hastaya 6 aylık antimikrobiyal tedavi verilmiş ve tedavi bitiminde hastanın 1 yıllık izleminde herhangi bir komplikasyon veya relaps izlenmemiştir. Bizim tedavi protokolümüz ile uyumlu olarak Mert ve ark. (147) inceledikleri literatüre dayanarak kalp yetmezliği gelişmemiş, kapak destrüsyonu ve kardiyak apse oluşumu gözlenmeyen, yapay kalp kapağı olmayan olgularda sadece ilaç tedavisinin bir seçenek olabileceğini vurgulamışlardır, Çalışmamızda brusella epididimoorşit tanısıyla takip ettiğimiz 1 (%2.5) hastamız mevcuttu. Hastaya malignite ön tanısıyla orşiektomi uygulanmış ve operasyon

sonrası alınan doku örneğinin patolojik inceleme sonucunun granümatöz iltihap olarak gelmesi ve hasta serumunda Brucella STA pozitifliği elde edilmesiyle bruselloz tanısı konulabilmiştir. Ülkemiz gibi bruselloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde epididimoorsit tanısıyla takip edilen hastalardan iyi bir anamnez ve epidemiyolojik anamnez ile tanı konulabileceği ve medikal tedavi ile önlenebilen bu hastalık için gereksiz cerrahi girişimlerin önlenebileceği düşüncesindeyiz. 1 (%2.5) hastamızda ise Brucella meningoensefaliti tanısı konulmuş olup uzun süreli baş ağrısı olan olgumuzun yapılan fizik muayenesinde ense sertliği tespit edilmesi üzerine olgumaza lomber ponksiyon yapılmıştır. Hastamıza serum ve BOS tan elde ettiğimiz Brucella STA pozitifliği ile nörobruselloz tanısı konmuştur. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde meningoensefalit tanısıyla takip edilen hastaların nörobruselloz açısından değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

Osteoartiküler komplikasyonlar brusellozda en sık görülen komplikasyonlar olup, prevalansı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Duyarlı radyolojik yöntemlerin kullanılması komplikasyonların saptanma olasılığını artırmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ilk sırayı %14-68 arasında değişen oranlar ile osteoartiküler komplikasyonlar almaktadır (148, 149). 469 olgudan oluşan çalışmalarında %31 oranıyla Hasanjani Roushan ve ark. osteoartiküler komplikasyonları en sık saptanan komplikasyon olarak saptamıştır (150). Osteoartiküler tutulum yeri yapılan çalışmalarda değişik oranlarda saptanmakla birlikte bazı çalışmalarda sakroileit %7- 56 oranı ile en sık saptanırken, diğer çalışmalarda periferik artrit %18-29 ile en sık saptanmıştır (131, 149, 151). Nadir de olsa spondilit en sık osteoartiküler tutulum olarak saptanmıştır (148). Çalışmamızda osteoartiküler tutulum %27.5 oranında görülmüş olup en sık tutulumun 7 hastamızda (%17.5) görülen sakroileit olduğu, bunu 4 (%10) hastamızda görülen spondilodiskitin izlediği saptanmıştır. Sakroilitin genç hastalarda, spondilodiskitin ise daha ileri yaşlarda görüldüğünü Gilgil ve Bütün (152) ile Özon ve ark. (153) yaptıkları çalışmalarda belirtmişlerdir. Çalışmamızda da spondilodiskitli 4 olgumuzun hepsinin 50 yaş üzerinde (%100) olduğu saptanırken, sakroileitli olguların ise 2 tanesinin (%28.5) 50 yaş üzerinde, 5 olgunun (%71.5) ise 50 yaş altında olduğu saptandı. Spondilodiskitli olgularda en sık lomber vertebranın tutulumu bildirilmekle beraber, servikal ve torakal düzeylerde de tutulum görülebilir.

Çalışmamızda % 86 oranında olmak üzere en sık lomber spondilodiskit saptandı. Özon ve ark. (153) spondilodiskitli hastalarında paravertebral veya epidural abse saptarken, istatistiksel olarak servikal ve torakal bölgede abse sıklığını anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda lomber spondilodiskitli hastalardan birinde epidural abse tespit edilmiştir.

Bruselloz tanısı en kolay şekli ile genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında STA testinin 1/80 ve üzeri titrede pozitif olmasıyla konulmaktadır. Ancak bu hastalığın kesin tanısı, etkenin kültürde üretilmesiyle mümkündür. Çalışmamızda, BACT/ALERT 3D (BioMerieux, Fransa) cihazında; olguların 5'inde ilk altı gün içinde üreme saptandı (olgularımızda ilk beş günde kan kültüründe üreme oranı: %96). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bakteriyi üretme oranı %6-73 olarak bildirilmiştir (143). Çalışmamızda kültür pozitifliği oranlarının düşük olmasının nedeninin her hastaya kan kültürü yapılmaması ve hastaların daha önceden antibiyotik tedavisi almaları olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda beş farklı tedavi kombinasyonu değerlendirmeye alındı. Komplike hastalar grubumuzda en sık tercih edilen tedavi kombinasyonu hastaların 13'ünde (%75.9) tercih edilen 45 günlük Rifampisin+Doksisiklin tedavisi idi. 4 hastamızda Rifampisin+Doksisiklin+streptomisin tedavisi, 3 hastamızda Rifampisin+ Doksisiklin+ Amikasin, 2 hastamıza Seftriakson+Rifampisin+ Doksisiklin tedavisi verildi. Komplike olmayan grupta ise 19 hastamız Rifampisin + Doksisiklin 1 hastamız gebeliğinden dolayı Rifampisin+trimetoprim sulfametaksazol tedavisi aldı.

Tedaviden sonraki 12 ay içinde IgG sınıfı antikor düzeyinde artış olması ile birlikte enfeksiyona ait belirti veya bulguların tekrarlanması, yeni patolojik radyografik bulguların olması veya yeni kan kültürü, kemik iliği veya doku kültürü pozitifliğinin olması relaps olarak kabul edilir. Olguların % 10 kadarında relaps görülmektedir. Bakteriyolojik relaps çoğunlukla tedavinin kesilmesinden 3-6 ay sonra gerçekleşir. Olgularımızın takibinde relaps görülmemiş olup bunun sebebinin; olguların brusellozis ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi, hastalara tedavi uyumunun önemini anlatılması ve hasta takiplerimizin düzenli yapılması ve etkin kombinasyon tedavilerinin yeterli doz ve sürede kullanması olduğu düşünülmektedir.

Brusellozda hastalığın evresine ve tuttuğu organlara göre klinik bulgular değişkenlik göstermekle birlikte konak immün yanıtı ile bakterinin virülans faktörleri arasındaki denge klinik tablolarındaki çeşitliliğe neden olmaktadır

Mannoz Bağlayıcı Lektin, antikor aktivasyonundan bağımsız olarak, maya, mantar, bakteri, virus gibi birçok patojenin yüzeyindeki N-asetil-D-glukozamin, mannoz, N-asetilmannozamin, L-fruktoz ve glukoza özgül olarak bağlanarak mikroorganizmaların fagositozunu ve komplemanı klasik yoldan aktive ederek lizisini sağlamaktadır.

Mannoz bağlayıcı lektin 2 geninin birinci ekzonunda şimdiye kadar üç tip mutasyon saptanmıştır. Bunlar kodon 52 (CGT®TGT, Arg52Cys, allel D), kodon 54 (GGC®GAC, Gly54Asp, allel B) ve kodon 57'de (GGA® GAA, Gly57Glu, allel C) meydana gelmiş olup bu mutasyonlardan dolayı MBL polipeptidlerinin trimerizasyonu olumsuz etkilenmekte ve engellenmektedir. Mutant MBL trimerleri dayanıksız oldukları için kolaylıkla enzimatik yıkıma uğramaktadır ve bu durum serum MBL seviyelerinin düşmesine dolayısıyla da MBL fonksiyonunun kaybına neden olmaktadır (83, 84).

Serum MBL seviyesi stabil bir seyir izlemekle birlikte enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında normalin 1.5 katına kadar artış meydana gelebilmektedir. Serum MBL seviyesinin 500 ng/mL düzeyinin altında olması MBL eksikliği şeklinde tanımlanmaktadır. Olgularımızın tedavi öncesi MBL düzeyleri değerlendirildiğinde olgularımızda MBL eksikliği olarak tanımlanabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda MBL gen polimorfizmi ile serum MBL düzeyleri korele edildiğinde normal tip homozigot (AA) taşıyıcılarında normal serum MBL düzeyi saptanırken, fonksiyonel mutantları heterozigot (AB) taşıyanlarda düşük, fonksiyonel mutantları homozigot (BB) taşıyanlarda ise çok daha düşük MBL düzeyleri saptanmıştır (105, 154, 155).

Çalışmalar, düşük serum MBL düzeylerine sebep olan kodon varyantları ile yüksek enfeksiyon riski arasında ilişki bulunduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda serum MBL eksikliği bulunan kişilerde; meningokokkal hastalıklar, psödomonas enfeksiyonları, lejyoner hastalığı ve rekürren tonsillit ve vulvovajinit enfeksiyonlarına duyarlılığın arttığı gözlemlenmiştir (156). Bir buçuk yaşından küçük, MBL eksikliği olan çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları riski iki kat artmış olarak saptanmıştır. Yine düşük MBL seviyelerinin sepsis ve septik şok

gelişimi açısından. yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda, yüksek risk oluşturduğu gözlemlenmiştir (157). MBL eksikliğinin toplum kökenli pnömoni tanısı ile izlenen hastalarda, daha ağır enfeksiyon tablosu geliştirdiği ve invaziv pnömokokal hastalık sıklığı homozigot MBL varyantı olanlarda artmış olarak bulunmuştur (156). MBL eksikliği kemoterapi uygulanan hastalarda ağır bakteriyemik enfeksiyonlar ve normal MBL seviyesine sahip hastalara göre daha uzun febril nötropeni episodları ile ilintili bulunmuştur (158). Ancak akut myeloblastik lösemi tanısı ve derin nötropenisi olan hastalarda serum MBL düzeyi ile enfeksiyon arasında korelasyon saptanmamıştır (159). Viral hepatite bağlı kronik karaciğer hastalığı olan olgularda spontan bakteriyel peritonit ile MBL eksikliği arasındaki ilişki gösterilmiştir (160). Başkent Üniversitesi Nefoloji Bölümünde yapılan bir araştırmada kronik periton diyalizi olgularında serum MBL düzeyi ile peritonit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca MBL eksikliği olan periton diyalizi yapılan olguların ortalama peritonit sayısı, MBL eksikliği olmayanlardan belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir (161). MBL *acanthamoeba*, *microsporodia*, *cryptosporidia* gibi mikroorganizmalara da bağlanır. Ancak serum MBL eksikliğinde, bu organizmalarla artmış enfeksiyon riski açısından bir veri yoktur (162). Bu bulguların aksine, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium leprae* enfeksiyonu bulunan hastalarda MBL düzey yüksekliğinin mikobakterilerin opsonizasyonu sonucu aktive olan kompleman aracılı fagositozu artırarak hücre içi enfeksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Buradan hareketle MBL eksikliğinin *mikobakteri* ve *Leishmania* gibi hücre içi enfeksiyonlarından koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (156, 163). Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında ortalama serum MBL düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak bu farklılık komplikasyon gelişen olgular ile komplike olmayan olgular arasında gözlenmedi. Tüm hasta gruplarında tedavi ile serum ortalama MBL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi.

Toplumda MBL mutasyon sıklığını inceleyen çalışmalar heterozigot MBL gen mutasyonu sıklığını %30, homozigot MBL gen mutasyonunu ise %5 civarında gözlemlenmiştir. Çalışmamızda bruselloz hastalarının MBL geni kodon 54 polimorfizmi sıklıkları karşılaştırıldığında; hem hasta hem de kontrol grubunda en sık AA genotipi, saptandı. Komplikasyon yönünden değerlendirildiğinde; hem

komplikasyon olan hem de komplikasyonsuz grupta en sık AA genotipine rastlanılırken, komplikasyonsuz grupta izlenen BB genotipi komplike olgularda saptanmadı. Hasta grubunda varyant allel (AB/BB) görülme sıklığı ile kontrol grubu ve komplikasyonlu hasta grubu ile komplikasyonsuz seyreden bruselloz olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Türk toplumunda MBL geni kodon 54 mutasyonu (allel B) sıklığı sağlıklı popülasyonda % 14 oranında saptanmıştır (106). Ekson 1 mutasyonlarından herhangi birini heterozigot halde taşıyanların %80 den fazlasında MBL serum düzeyleri normalden düşük iken, homozigot ya da birleşik heterozigotlarda MBL düzeylerinin çok düşük ya da ölçülemeyecek seviyede olduğu saptanmıştır (164, 165). Yani kodon varyantları, MBL eksikliğinin genetik göstergesi olarak kullanılabilir (165). Mulligan ve ark. (166) yaptıkları retrospektif bir çalışmada, MBL genindeki kodlayıcı bölge mutasyonlarını bulduran olgularda allogeneik hemopoietik kök hücre nakli sonrası majör infeksiyon geliştiğini, ancak HYPA haplotipine sahip hastalarda infeksiyon riskinin belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir. Yapılan bir başka meta analiz çalışmada, *P. aeruginosa* infeksiyonu gelişimi, düşük pulmoner fonksiyon ve mortalite artışı ile MBL genotiplerinden kaynaklanan MBL yetersizliği arasında korelasyon olduğunu gösterilmiştir (167). Casanova ve Abel, (168) serum MBL düzeyi düşüklüğünün mikobakteri infeksiyonlarından koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir. Düşük serum MBL düzeyi, MBL gen mutasyonları ve çeşitli viral infeksiyonlar arasında ilişki bulunduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda Hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu ile serum MBL düzeylerinde düşüklüğe neden olan MBL2 gen varyantları arasında ilişki bulunduğu ayrıca MBL'nin HBV infeksiyonuna karşı koruyucu rolü olabileceği düşünülmekle birlikte diğer çalışmalarda böyle bir ilişkiye rastlanılmamıştır (169, 170). Chong ve ark. (171) HBV yüzey antijeni (HBsAg) taşıyan progressif karaciğer hastalığı olan olgularda serum MBL düzeyinin, progresif hastalığı olmayan HBsAg taşıyıcılarına göre daha düşük olduğunu ve düşük MBL düzeylerine neden olan MBL2 genotipleriyle, siroz ve hepatoselüler karsinoma gelişimi arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Benzer olarak, Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, MBL düzeyi düşük. MBL2 geni birinci ekzon mutasyonu olan HCV infeksiyonlu hastalarda karaciğer inflamasyonu ve fibrozis geliştiği gösterilmiştir (172). Brezilya'da yapılan

bir çalışmada da HCV pozitif grupta MBL2 geni 1. ekzonundaki mutant allelerinin HCV enfeksiyonu için risk oluşturduğu ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu gösterilmiştir (173). Yine yapılan bir diğer çalışmada HCV enfeksiyonu, karaciğer sirozu ve tedaviye yanıt ile MBL varyantları ya da MBL düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (174, 175). Yapılan in-vitro çalışmalarda MBL molekülünün, gp120 ve gp41 yüzey glikoproteinlerine bağlanarak virüsün opsonizasyonunu sağladığı böylece virüsün T hücrelerine girmelerinin önlenebildiği gösterilmiştir (176). Bununla birlikte MBL2 gen varyantları ya da serum MBL yetersizliği ile HIV enfeksiyonuna yatkınlığın araştırıldığı çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte bağımsız olarak yürütülen birkaç çalışmada, ilişkinin doğası tam olarak açıklanamamakla birlikte serum MBL düzeyinin, MBL2 gen varyantları ile direkt ilişkili olduğu ve MBL'nin HIV-1 enfeksiyonuna karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (177). Ayrıca yürütülen bir diğer çalışmada ise MBL ve HIV enfeksiyonu arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (178).

Araştırma sonuçları genel olarak incelendiğinde, HIV enfeksiyonuna yatkınlıkta MBL eksikliğinin rolünü destekleyen çalışma sayısının daha fazla olduğu ancak hastalığın progresyonunda MBL'nin etkisini araştıran çalışma sonuçlarının çelişkili olduğu dikkat çekmektedir. Vulvovajinal kandidiazisli kadınların %5'inin yılda en az dört kez kandidiazis geçirdiği ve MBL mutant allelini taşıyan kadınlarda vulvovajinal kandidiasisin yüksek oranda görüldüğü tespit edilmiştir (179, 180). MBL mutasyon sıklığının tekrarlayan vulvovajinal kandidiasisli kadınlarda yüksek olduğu ve servikovajinal lavaj sıvısında, kontrol grubuna göre MBL düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (181, 182). Gastrik mukozada MBL ekspresyon artışı ve MBL2 geni birinci ekzon mutant allelleri ile H. pylori enfeksiyonu nedeniyle gastrit gelişen hastalarda gastrik kanser gelişimi riski arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (183,184).

Çin'de yapılan bir metaanaliz çalışmasında MBL2 gen polimorfizminin şiddetli hepatit B enfeksiyonu ve karaciğer sirozu ile ilişkili olduğu, ancak hepatosellüler kanser arasında böyle bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir (185). İtalya'da yapılan bir diğer çalışmada, yoğun bakım ünitesinde takipli hastalarda serum MBL düzeyi düşük seviyede seyreden bireylerde sepsis ve septik şok gelişme insidansının normal serum MBL düzeyine sahip bireylere göre daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (186). Buna rağmen pulmoner tüberkülozlu hastalarda MBL gen polimorfizmi ve pulmoner tüberküloz arasında artmış risk ilişkisi tespit edilememiştir (187).

Çocuklarda MannoZ-Bağlayıcı Lektin gen polimorfizmi ve kronik Hepatit B enfeksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada MBL kodon 54 için homozigot olan hepatit B'li hastaların, kronik enfeksiyon geliştirmeye yatkın oldukları değerlendirilmiştir (188). Antiviral tedavilere (IFN-NR) yanıt vermeyen kronik hepatit C'li çocuklarda, MBL2 polimorfizminin daha sık görüldüğü, çocuklarda kronik hepatit C progresyonunda ve antiviral tedaviye yanıtta MBL eksikliğinin negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (189). MBL 2 polimorfizminin hepatoselüler karsinoma (HCC) riski üzerine etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada MBL2 polimorfizmi (rs7096206)'nin, HCC duyarlılığı ile ilişkili olduğunu ve HCC riski artmış olan toplulukları tespit etmek için bir biyobelirteç olarak davranma potansiyeli olduğunu göstermişlerdir (190). Pulmoner tüberkülozu olan 168 hasta ve 168 kişiden oluşan kontrol grubunda MBL, Fikolin-2, Fikolin-3 ve MASP-2'nin serum düzeylerinin ve genotiplerinin araştırıldığı çalışmada. TB hastalarında ortalama serum MBL düzeylerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu Fikolin-2, Fikolin-3 veya MASP-2 genotipleri veya serum düzeyleri ile TB arasında ise hiçbir ilişki gözlenmediği bulgular sonucunda kompleman yolağı ile akciğer tüberkülozu arasında güçlü bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (191). İspanya'da aktif tüberkülozu olan 79 hasta ve 120 kişiden oluşan sağlıklı kontrolde grubunda, MBL2 ekson 1 ve promotor genotipleme ve serum MBL konsantrasyonları belirlendiği çalışmada serum MBL seviyelerinin aktif tüberkülozu olan hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (192).

Bir diğer çalışmada MBL eksikliği ve HIV-1 enfeksiyonu arasındaki ilişkiye dair kanıt olmadığı ancak düşük plazma MBL düzeylerinin, hem *S. hematobium* hem de *S. mansoni* enfeksiyonlarına karşı koruyucu olduğu bulunmuştur ve MBL2 promotor ve LY ve LL varyantlarının *S. hematobium* enfeksiyonlarına duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (193). Brezilya'da MBL2 genindeki fonksiyonel varyasyonların kutanöz layşmanya ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada MBL2 genindeki fonksiyonel polimorfizmlerin *Layşmanya* enfeksiyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk teşkil ettiği belirtilmiştir (194).

350 Berelyozlu hasta ve 350 kontrol grubundan oluşan bir diğer çalışmada serum MBL konsantrasyonlarının karşılaştırılması sonucunda MBL konsantrasyonları Berelyozlu hasta örneklerinde Berelyozu olmayan kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu kompleman kaskatının MBL yolağındaki yetersizliğin Berelyoz gelişmesi açısından bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (195). Mannoza bağlayıcı Lektin Kodon 54 Gen Polimorfizmi ve vulvovajinal Kandidiazis arasındaki ilişkinin değerlendirildiği metaanaliz çalışmasında, MBL polimorfizmi B alleli taşıyan kadınların vulvovajinal kandidiazis gelişimi açısından daha fazla riskli olduğu gösterilmiştir (196).

İmmün sistemi sağlam erişkin hastaları içeren bu geniş, iyi-tanımlanmış kohortta, MBL2 genotipleri ve sepsis duyarlılığı veya sonuç arasında hiçbir ilişki tespit edilmemiştir (197).

Mannoza bağlayıcı lektin 2 reseptörünün, invitro olarak normal insan kornea epitel hücrelerinde eksprese olduğu, *Aspergillus fumigatus* antijenleri ile uyarı sonucunda MBL 2 protein ekspresyonunun erken dönemde gerçekleştiği gösterilmiştir (198). Mannoza bağlayıcı lektinin hücre motilitesi üzerindeki inhibitör etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada MBL'nin *Leptospira* aktivitesini bozduğu ve bu etkinin yolağında yeni bir anlayış sağlayacağı beklentisi doğmuştur.

Çalışmamız sonucunda MBL kodon 54 mutasyonu ile bruselloza yatkınlık ya da brusellozda komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiş olup bizim bulgularımızın aksine Bayram N.ve arkadaşlarının 43 bruselloz hastası ve 106 sağlıklı bireyden oluşan kontrol gruplarında MBL geni kodon 54 polimorfizmi sıklıklarını değerlendirildikleri çalışmalarında hasta grubunda; 19 (% 44.2) olguda AA genotipi, 22 (% 51.1) olguda AB genotipi ve 2 (% 4.6) olguda BB genotipi tespit edilmiş, kontrol grubunda ise AA genotipi 82 (% 77.4) kişide ve AB genotipi 24 (% 22.6) kişide saptanmış, hasta grubunda varyant allel (AB/BB) görülme sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuş ($p = 0.0001$) [OR = 4.316 (2.030 – 9.177)]. Çalışma sonucunda MBL heterozigot varyant allel (AB) ve homozigot varyant allel (BB) varlığının bruselloza yatkınlığı belirgin oranda arttırdığı ve MBL homozigot alleli (AA) taşıyanların bruselloz gelişmesine dirençli oldukları görülmüştür. Bizim çalışmamızda MBL kodon 54 mutasyonu ile bruselloza yatkınlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Olgu sayımızın azlığı

bu sonucun sebeplerinden biri olabilmekle birlikte sonuçlarımız hastalık oluşumunda MBL ile birlikte diğer sitokinlerin de rol aldığı kompleks bir konak hücre yanıtının olması ile de ilişkilendirilebilir. Ayrıca bruselloz olgularında sadece komplike olmayan olgularda homozigot varyant allel (BB) varlığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ilginçtir. Bruselloza duyarlılıkta ve komplikasyon gelişiminde konağın genetik faktörlerinin önemli rolünün olduğu düşünülmekte ve bu görüş hayvan modelli çalışmalarla desteklenmektedir. Hastalığa direnç ve yatkınlıkla ilgili genetik faktörlerin aydınlatılması, tam olarak anlaşılamayan hastalık patogenezinin ortaya konmasına böylece profilaksi ve tedavi stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Sitokin yanıtlarına yol açan yolaktaki genlerin polimorfizmleri, hastalık patogenezinde ve klinik tablonun çeşitliliğinde önemlidir.

İnsanlarda bruselloza yatkınlık ile ilgili az sayıda çalışma bulunmakla birlikte, MICA, IL-2, IL-6, IL-10, HLA-B, TNF- α , TLR, IFN- γ ve CD14 gen polimorfizmleri araştırılmıştır (199-206). MICA geni, IL-12 gen polimorfizmlerini ve homozigot IFN- γ 874A alleli taşıyan kişilerin bruselloza duyarlılığının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yine MICA-A4 alleli olan kişilerde enfeksiyona karşı direnç oluştuğu, IFN- γ gen polimorfizminin hastalığın oluşumunda etkili olmadığı bildirilmektedir (199-202). Birbirleriyle çelişkili sonuçlar veren çalışmalar olmakla birlikte Toll-like reseptörler ile enfeksiyona yatkınlık arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (207). Türkiye'den yapılmış bir çalışmada IL-10 ve IL-12 gen polimorfizmlerinin hastalığa duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (204).

Böyle kompleks bir patogenezi olan brusella olgularında MBL gen polimorfizmleriyle birlikte serum sitokin düzeylerinin korele edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda MBL heterozigot varyant allel (AB) ve homozigot varyant allel (BB) varlığının bruselloza yatkınlığı arttırmadığı ayrıca başvuru yakınmalarına, brusellozda komplikasyon gelişimine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Hasta grubunun başvuru sırasındaki laboratuvar düzeyleri ile MBL genotipinin dağılımı arasındaki ilişkiye bakıldığında; trombosit sayısı, lökosit sayısı ile nötrofil ve lenfosit dağılım oranları bakımından, AA genotipli ve AB ya da BB genotipli hastalar arasında genotip sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine başvuru sırasındaki CRP, ESH ve AST, ALT

düzeyleri bakımından AA genotipli ve AB ya da BB genotipi saptanan olgular arasında genotip sıklıkları arasında fark saptanmamıştır.

Bruselloz her yıl ülkemizde en az 15.000 yeni olgu sayısı ile önemli sağlık problemlerinden biridir ve ana bulaş yolu çiğ süttten yapılmış taze peynir tüketimidir. Bruselloz çok zengin klinik tablolarla karşımıza çıkabilmekte ve birçok hastalıkla (enfeksiyöz ve non enfeksiyöz) klinik benzerlik yönünden, ayırıcı tanıya girmektedir. Tüm bunlar, tanıda brusellozun düşünülmemesi nedeniyle tanıda gecikmelere ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Serum MBL düzeyi ve MBL kodon mutasyonlarının çeşitli enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarla olası bağlantısını gösterebilmeyi amaçlayan çalışmaların sonuçları arasında tam bir uyum söz konusu değildir. MBL kodon mutasyonu ve MBL eksikliği olan kimselerde rekürren ve kötü prognozlu enfeksiyonlar gözlemlenmiştir. Genellikle immün sistemi bozan ilave faktörlerin varlığı MBL kodon mutasyonu ve MBL eksikliği ile potansiyelize edildiği takdirde enfeksiyon sıklığının artabileceği düşünülmektedir. Serum MBL düzeyi ölçümü giderek yaygınlaşmaya başlayan bir tanısal test olmakla birlikte, hangi hastanın MBL yönünden test edilmesi ya da MBL eksikliğinin ne zaman tedavi edilmesi gerektiği konularında kesin bir görüş birliği yoktur. MBL replasman tedavileri için Faz 2 çalışma sonuçları yayınlanmış olup, sonuçlar oldukça ümit vericidir. Çalışmamızda MBL serum düzeyleri ile bruselloz olgularının komplikasyon gelişmesi arasında ve MBL gen polimorfizmi ile hastalığın oluşması arasında olası bir ilişki gösterilememiştir. Ancak bu türden bir ilişkinin daha net olarak gösterilebilmesi için hasta sayısının artırılması ile MBL kodon mutasyonu ve MBL eksikliğinin bruselloz sıklığı üzerindeki potansiyel etkisini gösterecek çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Sonuç olarak; Çalışmamız erişkin bruselloz olgularında MBL gen polimorfizmi ve serum MBL düzeyi ile hastalığa ait çeşitli klinik ve laboratuvar bulgularının ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu ilişkinin varlığını araştırarak deneysel ve yüksek olgu sayısına sahip çok merkezli klinik çalışmalar ile hastalık oluşumundaki mekanizmaların anlaşılması, komplikasyon gelişiminin tanısının rahatlıkla konulması, komplike olguların daha kolay ve etkin tedavisi ile korunma önlemlerine katkıda bulunulacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Sözen TH. Bruselloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 636-642.
2. Edward JY. Brucella species. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed. Philedelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2921-2925.
3. Sümerkan B. Brucella Türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 2237-2243.
4. Baysal B. Brucella. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö, (Eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 571-577.
5. Sağlık Bakanlığı Verileri (www.saglik.gov.tr İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı 2005).
6. Öztürk R, Soysal F, Atlas K. Sperm kültüründe Brucella melitensis Üretilen Bir Epididimo-Orşit Bruselloz Olgusu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 23: 148-150.
7. Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. Int J Infect Dis 2000; 4: 55-56.
8. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Yılmaz E. Çocuklarda nörobruselloz: üç vaka takdimi. Çocuk Sağ Hast Derg 2004; 47: 46-9.
9. Gür A, Geyik MF, Dikici B. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Medical Journal 2003; 44: 33-44.
10. Göktaş P. Erzincan bölgesinde bruselloz olgularında artış. İnfeksiyon Dergisi 1990; 4: 475-81.
11. Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. Int J Antimicrob Agents 2010; 36: 8-11.

12. Lindquist D, Chu MC, Probert WS. Francisella ve Brucella. Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA, (Eds). Klinik mikrobiyoloji. 9. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009: 815-828.
13. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Eds. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 897-909.
14. Hume R, Snyder JW. Biyoterörizm Etkenlerinin Laboratuvar Tanısı. Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA, (Eds). Klinik mikrobiyoloji. 9. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. 2009: 107-117.
15. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Tezeren D. Analysis of risk factors for laboratory-acquired brucella infections. J Hosp Infect 2004; 56: 223-227.
16. Eduardo G, Carlos C. Brucella. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR Eds. Infectious Diseases. 2nd Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 1837-1845.
17. Madkour MM. Bruselloz. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
18. Koçoğlu E, Karabay O, İnce N. Bruselloz için serolojik taramanın değeri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38: 23-26.
19. Cengiz AT, Dolapçı Gİ. Brucella'ların özellikleri ve Brusellozda tanı yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1997; 50: 41-46.
20. Özsüt H. Bruselloz tedavisi. Klimik Dergisi 2005; 3: 26-29.
21. Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brusellosis. Am J Trop Med Hyg 1999; 61: 425-427.
22. Demirdag K, Ozden M, Kalkan A. Serum cytokine levels in patient with acute brusellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 39: 149-153.
23. Black FT. Brusellosis. Cohen J, Powderly WG, Eds. Infectious Disease. 2nd Ed., St. Louis: Mosby Company, 2004: 1665-1667.

24. Edward JY. Brucella species (Brusellozis). Long SS, Pickering LK, Prober CG Eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009: 855-858.
25. Young EJ. An overview of human brusellozis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283-290.
26. Ariza J, Corredoira J, Pallares R. Characteristics of and risk factors relapse of brusellozis in humans. Clin Infect Dis. 1995; 20: 1241-1249.
27. Çelen MK. Komplike Bruselloz. ANKEM Derg 2006; 20: 214-218.
28. Kasap B, Ögün N, Soylu A. Kollajen doku hastalığı klinik bulgularını taklit eden bir brusella olgusu. Osmangazi Tıp Dergisi 2006; 28: 119-124.
29. Cansel N, Savaş AH, Selek S. Deliryum tablosuyla gelen bir bruselloz olgusu. Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar (RCHP) 2007; 1: 51-54.
30. Güray Y, Öztürk S, Boyacı A. Brusella infeksiyonunun nadir bir komplikasyonu: Mitral kapak endokarditi. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36: 329-331.
31. Bekci TT, Kesli R. Pulmoner tutulum gösteren bruselloz olgusu. İst Tıp Fak Derg 2007; 70: 16-18
32. Özden S, Yıldırım C, Çetin ÇB. Üveit ve bruselloz birlikteliği: Olgu sunumu. T Klin Oftalmoloji 1999; 8: 205-207.
33. Demirdal T, Demirtürk N, Demirbaş M. Brusella orşiti: aynı aileden iki olgu sunumu. ANKEM Derg 2004; 18: 117-119.
34. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brusellozis in pregnant women. Clin Infect Dis 2001; 32: 1172-1177.
35. Kaptan F, Ural S, El S. Pityriasis Rosea ve Brucella infeksiyonlu bir olgu sunumu. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005; 43: 145-148.
36. Yaylı G. Brusellozun laboratuvar tanısında sorunlar. Klimik Dergisi 2003; 16: 211-213.
37. Fındık D. Bruselloz tanısında sorunlar. Klimik Dergisi 2005; 18: 102-105.

38. Yagupsky P. Detection of brucella melitensis by BACTEC NR660 blood culture system. J ClinMicrobiol 1994; 32: 1899-1901.
39. Gotuzzo E, Carrillo C, Jorge Guerra J. an evaluation of diagnostic methods for brusellozis: the value of bone marrow culture. The Journal of Infectious Diseases 1986; 153: 122-125.
40. Ruiz J, Lorente I, Perez J. Diagnosis of brusellozis by using blood cultures. J Clin Microbiol 1997; 35: 2417-2418.
41. Korkmaz S, Candan F, Kılıçlı MF. Brusellozlu olgularda tanısai yaklaşım: Olgu sunumu. C.Ü Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27: 83-87.
42. Roiz MP, Peralta FG, Valle R. Microbiological diagnosis of brusellozis. J Clin Microbiol 1998; 36: 6,1819.
43. Alkan BM, Çalab B. Brusella'da kas iskelet sistemi bulguları. Fiziksel Tıp 2004; 7: 99-104.
44. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M. Brusellozis'in tanısında Brucellacapt'in diğeri serolojik testler ile karşılaştırılması. Selçuk Tıp Derg 2009; 25: 125-131.
45. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Brusellozis. Güncel Pediatri 2004; 2: 39-43.
46. Özdemir M, Doğan M, Baysal B. Brusellozun serolojik tanısında yeni bir yöntem: İmmuncapture aglutinasyon testi Genel Tıp Derg 2007; 17: 9-13
47. Newby DT, Hadfield TL, Roberto FF. Real-Time PCR Detection of Brucella abortus: a comperative study of sybr green I,5'-exonuclease, and hybridization probe assays. Appl Environ Microbiol 2003; 69: 4753-4759.
48. Ural O. Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. Klimik Dergisi 2005; 18: 106-108.
49. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. Nelson textbook of pediatrics. 17th Ed, Philadelphia: WB Saunders, 2004: 939- 941.
50. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında anti-HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 1996: 146- 149.

51. Saltoğlu N, Taşova Y, Burgut R, Dündar IH. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: Intrafamilial transmission of HCV. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 225-228.
52. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, DeVirgilis S, Cao A, Purcell RH, Farci P. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* 1994; 343: 388-390.
53. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* 2003; 302: 659-662.
54. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Rev Med Virol* 2005; 15: 235-268.
55. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; 194: 1395-1406.
56. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghayeb J, Reimann KA, Walker MC. Memory CD8⁺ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2003; 197: 1645-1655.
57. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology* 2004; 126: 263-277.
58. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, 2006; 3: 47-52.
59. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-123.
60. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, Liang TJ, Alter H, Rehermann B. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8⁺ cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002; 169: 3447-3458.

61. Zoulim F, Chevalier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequence of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2003; 13: 57-68.
62. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology* 2006; 211: 283-293.
63. Takahashi M, Eddie Ip WK, Michelow IC, Alan R, Ezokowitz B. The mannose binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Current Opinion in Immunology* 2006; 18: 16-23.
64. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Academy of Sciences* 2009; 1173: 108-123.
65. Badur S. Doğal Bağışıklık. Abbas AK, Lichtman AH, Eds. *Temel İmmünoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2007: 21-41.
66. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001; 38: 133-149.
67. Hakansson K, Reid KB. Collectin structure: a review. *Protein Sci* 2000; 9: 1607-17.
68. Miller ME, Seals J, Kaye R, Levitsky LC. A familial plasma-associated defect of phagocytosis. *Lancet* 1968: 60-63.
69. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin: Biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005; 35: 548-555.
70. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 364-372.
71. Eisen DP, Minchinton RB. Impact of Mannose-Binding on Susceptibility to Infectious Diseases. *CID* 2003; 37: 1496-1505.
72. Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin a soluble pattern recognition molecule. *Mol Immunol* 2004; 41: 113-121.
73. Turner MW. The role of mannose binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003; 40: 423-429.

74. Presanis JS, Kojima M, Sim RB. Biochemistry and genetics of mannan-binding lectin (MBL). *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 748-52.
75. Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002; 12: 335-352.
76. Øhlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2004; 351: 260-267.
77. Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006; 68: 193-209.
78. Chaka W, Verheul AF, Vaishnav VV, Cherniak R, Scharringa J, Verhoef J, et al. Induction of TNF-alpha in human peripheral blood mononuclear cells by the mannoprotein of *Cryptococcus neoformans* involves human mannose binding protein. *J Immunol* 1997; 159: 2979-2985.
79. Sastry K, Herman GA, Day L, Deignan E, Bruns G, Morton CC. The human mannose-binding protein gene. Exon structure reveals its evolutionary relationship to a Human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. *J Exp Med* 1989; 170: 1175-1189.
80. Soell M, Lett E, Holveck F, Schöller M, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release. *J Immunol* 1995; 154: 851-860.
81. Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, et al. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calnexin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med* 2001; 194: 781-795.
82. Taylor ME, Brickell PM, Craig RK, Summerfield JA. Structure and evolution and origin of the gene encoding a human serum mannose-binding protein. *Biochem J* 1989; 262: 763-771.

83. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan binding protein. *Immunogenetics* 1994; 40: 37-44.
84. Lipscombe RJ, Sumiya M, Summerfield JA, Turner MW. Distinct physico chemical characteristics of human mannose binding protein expressed by individuals of differing genotype. *Immunology* 1995; 85: 660-667.
85. Matsushita M, Thiel S, Jensenius JC, Terai I, Fujita T. Proteolytic activities of two types of mannose-binding lectin-associated serine protease. *J Immunol* 2000; 165: 2637–2642.
86. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Svejgaard A. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol* 1995; 155: 3013–3020.
87. Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C. Mannose-binding lectin deficiency revisited. *Mol Immunol* 2003; 40: 73–84.
88. Holmskov U, Thiel S, Jensenius JC. Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 547–578.
89. Bouwman LH, Roep BO, Roos A. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Hum Immunol* 2006; 67: 247-256.
90. Berger SP, Roos A, Mallat MJ, Fujita T, de Fijter JW, Daha MR. Association between mannose-binding lectin levels and graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1361-1366.
91. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, de Knijff P, van Hoek B, Verspaget HW, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology* 2005; 129: 408-414.
92. Koch A, Melbye M, Sorensen P, Homoe P, Madsen HO, Molbak K, et al. Acute respiratory tract infections and mannosebinding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001; 285: 1316–1321.

93. Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2004; 351: 260-267.
94. Day JF, Thomburg RW, Thorpe SR, Baynes JW. Carbohydrate-mediated clearance of antibody antigen complexes from the circulation. A role for galactose residues in the hepatic uptake of IgG-antigen complexes. *J Biol Chem* 1980; 255: 6820-6825.
95. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 364-372.
96. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. *Mol Immunol* 2006; 43: 86-96.
97. Dumestre-Perard C, Doerr E, Colomb MG, Loos M. Involment of complement pathways in patients with bacterial septicemia. *Molecular Immunology* 2007; 44: 1631-1638.
98. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 614-618.
99. Mullinghan CG, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes TP, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms are associated with major infection following allogeneic transplantation. *Blood* 2002; 99: 3524-3529.
100. Koch A, Melbye M, Sorensen P, Homoe P, Madsen HO, Molbak K, Hansen CH, Andersen LH, Hahn GW, Garred P. Acute respiratory infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001; 285: 1316-1321.
101. Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, Thiel S. Association between deficiency of mannosebinding lectin and severe infections after chemotherapy. *Lancet* 2001; 358: 637-638
102. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999; 353: 1049-1053.

103. Garred P, Madsen HO, Svejgaard A, Michaelsen TE. Mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354: 336.
104. Garred P, Michaelsen TE, Bjune G, Thiel S, Svejgaard A. A low serum concentration of mannan-binding protein is not associated with serogroup B or C meningococcal disease. *Scand J Immunol* 1993; 37: 468–70.
105. Selveraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of functional mutant homozygotes of the mannan binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in India. *Tubercu and Lung Disease* 1999; 79: 221-227.
106. Bellamy R, Ruwende C, McAdam KP, Thursz M, Sumiya M, Summerfield J, Gilbert SC, Corrah T, Kwiatkowski D, Whittle HC, AV Hill. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans. *QJM*, 1998; 91: 13–18.
107. Garred P, Harboe M, Oettinger T, Koch C, Svejgaard A. Dual role of mannan-binding protein in infections: another case of heterosis? *Eur J Immunogenet* 1994; 21: 125-131.
108. Ezekowitz RA, Kuhlman M, Groopman JE, Byrn RA. A human serum mannan-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. *J Exp Med* 1989; 169: 185–196.
109. Ji X, Gewurz H, Spear GT. Mannose binding lectin (MBL) and HIV. *Mol Immunol* 2005; 42: 145-152.
110. Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hoffman B, Pedersen C, Gerstoft J, Svejgaard A. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannan-binding lectin. *Lancet* 1997; 349: 236–240.
111. Hartshorn KL, Sastry K, White MR, Anders EM, Super M, Ezekowitz RA, Tauber. Human mannan-binding protein functions as an opsonin for influenza A viruses. *J Clin Invest* 1993; 91: 1414–1420.
112. Tang YW, Cleavinger PJ, Li H, Mitchell PS, Smith TF, Persing DH. Analysis of candidate host immunogenetic determinants in herpes simplex virus-associated Mollaret's meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 176–178.

113. Hoal–Van Helden EG, Epstein J, Victor TC, Hon D, Lewis LA, Beyers N, Zurakowski D, Ezekowitz AB, Van Helden PD. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr Res* 1999; 45: 459–464.
114. Neth O, Jack DL, Dodds AW, Holzel H, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun* 2000; 68: 688–693.
115. Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE, Thomson W, Denning DW. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001; 184: 653-656.
116. Luty AJ, Kun JF, Kremsner PG. Mannose-binding lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 1998; 178: 1221-1224.
117. Kelly P, Jack DL, Naeem A, Mandanda B, Pollok RC, Klein NJ, TurnerMW, Farthing MJ. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology* 2000; 119: 1236-1242.
118. Garred P, Strom J, Quist L, Taaning E, Madsen HO. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Dis* 2003; 188: 1394-1403.
119. Gordon AC, Waheed U, Hansen TK, Hitman GA, Garrard CS, Turner MW, Klein NJ, Hinds CJ. Mannose-binding lectin polymorphisms in severe sepsis: relationship to levels, incidence, and outcome. *Shock* 2006; 25: 88-93.
120. Hibberd ML, Summerfield JA, Levin M. Variation in the Mannose Binding Lectin (MBL) Gene and Susceptibility to Sepsis. *Sepsis* 2001; 4: 201-207.
121. T.C. Sağlık Bakanlığı. İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004 (www.saglik.gov.tr)
122. Çetin ET, Çoral B, Bilgiç A. Türkiye’de insanda bruselloz insidansının saptanması. *Doğa-Turk J Med Sci* 1990; 14: 324-334.
123. İyisan AS, Akmaz Ö, Gökçen Düzgün S. Türkiye’de sığır ve koyunlarda brucellosis’in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2000; 31: 21-34.

124. Young EJ. Brucella species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2669-2672
125. Felek S, Açık Y, Özden M. Çiğ köfte yeme alışkanlığı ile Brucella infeksiyonu seroprevalansı arasındaki ilişkinin araştırılması. Klimik Derg 1999; 12: 104-106
126. Doğanay M, Aygen B, Efler D. Brucellosis due to blood transfusion. J Hosp Infect 2001; 49: 151-152
127. Akçakuş M, Esel 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
128. Ataman-Hatipoğlu Ç, Kımıklı 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.
129. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. İnfeks Derg 2003; 17: 1-4
130. Aktaş F, Şenol E, Yetkin A, Gürdoğan K, Ulutan F. Brusellozda klinik ve laboratuvar bulguların hastalık süresi ile ilişkisi. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 1994; 26: 164-169.
131. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S. Bruselloz: 238 eriflkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. İnfeks Derg 1998; 12: 307-312.
132. Koşar A, Aygündüz M, Yaylı G. İkiyüzseksen bruselloz olgusunda farklı iki tedavinin karşılaştırılması. İnfeks Derg 2001; 15: 433-437
133. Aydemir H, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Bruselloz: 72 olgunun incelenmesi. Flora 2005; 10: 185-190.
134. Tabak ÖF, Dumankar A, Aşlamacı M, Mert A, Aktuğlu Y, Demircan O. Bruselloz. Cerrahpaşa Tıp Fak Der 1993; 24: 281-286.

135. Yüce A, Alp Çavuş S, Yapar N, Çakır N. Bruselloz: 55 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2006; 19: 13-17.
136. Geyik M F, Kökoğlu Ö F, Hoşoğlu S, Ayaz C. Brusellozlu 154 Hastanın Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Dicle Medical School)*, 2002; 29: 1-2.
137. Çataklı T, Kılıç N, Dallar Y. Bruselloz tanılı 33 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2011; 50: 39-42.
138. Al-Eissa Y, al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993; 21: 23-26.
139. Palanduz A, Telhan L, Kadioğlu LE, Erdem E, Öztürk AO. Çocukluk çağında bruselloz: 43 olgunun değerlendirilmesi. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 139-142.
140. Öncel EK, Özsürekci Y, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Çelik M, Parlakay AÖ. Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 135-141.
141. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, Akdeniz H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 469-478.
142. Dilek I, Durmuş A, Karahocagil MK, Akdeniz H, Karsen H, Baran AI, Evirgen Ö. Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 421-424.
143. Yüce A, Alp-Çavuş S, Yapar N, Çakır N. Bruselloz: 55 Olgunun Değerlendirilmesi. *Klimik Derg*, 2006; 19: 13-17.
144. Öncel EK, Özsürekci Y, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Çelik M, Parlakay AÖ. Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 135-141.
145. Shen MW. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a nonenemic country. *Pediatrics* 2008; 121: 1178-1183.

146. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complication, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatrics International* 2009; 51: 114-119.
147. Mert A, Kocak F, Ozaras R. The role of antibiotic treatment alone for the management of Brucella endocarditis in adults: a case report and literature review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 381-385.
148. Kaya S. 44 Bruselloz Olgusunun Değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2007; 20: 17- 19.
149. Ertek M, Yazgı H, Kadanalı A, Özden K, Taşyaran MA. Complications of Brucella Infection among Adults: An 18-Year Retrospective Evaluation. *Turk J Med Sci* 2006; 36: 377-381.
150. Roushan Hasanjani MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajiahmadi M. *Epidemiology and Infection* 2004; 132: 1109-1114.
151. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Tunç R, Hondur N, Aktuğlu Y. Bruselloz: 38 Olgunun Değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Derg*, 1996; 27: 204-211.
152. Gilgil E, Bütün B. Brusellozun osteoartiküler komplikasyonları. *Romatizma* 2002; 17: 77-82.
153. Özön A, Aydemir A, Pişkin N, Yaşcı A, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Brucella infeksiyonuna bağlı spondilit ve sakroiliit olgularının karşılaştırılması. *Klimik Derg* 2005; 18: 99-102
154. Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relation ship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol* 2002; 56: 630–641.
155. Lillebaek T, Jensen AK, Garred P. Mannose-Binding Lectin Polymorphisms in Clinical Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases* 2003; 188: 777–782.
156. Garcia-Laorden MI, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, Garcia-Saavedra A et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 368-74.

157. Garred P, J Strøm J, Quist L, Taaning E, Madsen HO. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Dis* 2003; 188: 1394-1403.
158. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. *Mol Immunol* 2006; 43: 86-96.
159. Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, Peters MJ, Klein NJ. Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1438-1445.
160. Yuen MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1999; 29: 1248-1251.
161. Erken E, Torun D, Sezgin N, Micozkadioğlu H, Zümrütdal A, Özelsancak R, et al. Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında mannoz bağlayıcı lektin serum düzeyinin peritonit ve kateter enfeksiyonuna etkisi. 15.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 2013; 29.
162. Atkinson JP. Complement System. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed (Eds ED Haris, RC Budd, GS Firestein, MC Genovese, JS Sergent, S Ruddy). USA, Elsevier Saunders, 2005: 342-355.
163. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun* 2006; 7: 85-94.
164. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol* 1995; 155: 3013-3020.
165. Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA. et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 709-715.
166. Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, Szabo F, Grigg A, Hughes TP, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allo geneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 3524-3529.

167. Chalmers JD, Fleming GB, Hill AT, Kilpatrick DC. Impact of mannose-binding lectin deficiency on the course of cystic fibrosis: A review and meta-analysis. *Glyco biology* 2011; 21: 271-282.
168. Casanova JL, Abel L. Human Mannose-binding Lectin in Immunity: Friend, Foe, or Both? *J Exp Med* 2004; 199: 1295-1299.
169. Filho RM, Carmo RF, Catsman C, Souza C, Silva A, Moura P. High frequency of variant alleles of the mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene are associated with patients infected by hepatitis B virus. *Viral Immunol* 2010; 23: 449-453.
170. Cheong JY, Cho SW, Lim SK, Shin DH, Yoon SK, Lee JE, et al. Lack of association between hepatitis B virus infection and polymorphism of mannose-binding lectin gene in Korean population. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 65-69.
171. Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, et al. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 42: 1037-1045.
172. Koutsounaki E, Goulis GN, Koulentaki M, Choulaki C, Kouroumalis E, Galanakis E. Mannose-binding lectin MBL2 gene polymorphisms and outcome of hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Immunol* 2008; 28: 495-500.
173. Segat L, Silva Vasconcelos LR, Montenegro de Melo F, Santos Silva B, Arraes LC, Moura P, Crovella S. Association of polymorphisms in the first exon of mannose-binding lectin gene (MBL2) in Brazilian patients with HCV infection. *Clin Immunol* 2007; 124: 13-17.
174. Kilpatrick DC, Delahooke TE, Koch C, Turner ML, Hayes PC. Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 92-95.
175. Vallinoto AC, da Silva RF, Hermes RB, Amaral IS, Miranda EC, Barbosa MS, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are not associated with susceptibility to hepatitis C virus infection in the Brazilian Amazon region. *Hum Immunol* 2009; 70(9): 754-7.
176. Saifuddin M, Hart ML, Geuriz H, Zhang Y, Spear GT. Interaction of mannose-binding lectin with primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 2000; 81: 949-955.

177. Vallinoto AC, Muto NA, Alves AE, Machado LF, Azeve do VN, Souza LL, et al. Characterization of polymorphisms in the man no sebin ding lectin genepromoter among human immu no deficiency virus 1 infected sub jects. Mem Inst Oswaldo Cruz 2008; 103: 6459.
178. Malik S, Arias M, Di Flumeri C, Garcia LF, Schurr E. Absence of associati on between mannose-bindinglectin gene poly morp hisms and HIV-1 in fection in a Colombian population. Immuno genetics 2003; 55: 49-52.
179. Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM, Witkin SS. Man no se-bin ding lectin genepolymorphism and resistance to the rapy in women with recurrent vulvo vaginal candidi asis. BJOG 2008; 115: 1225-1231.
180. Babula O, Lazdāne G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 genepolymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and manno se-bin ding lectin in women with recurrent vulvo vaginal candidiasis. Clin In fect Dis 2005; 40: 1258-1262.
181. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Led ger WJ, Wit kin SS. Relation between recurrent vulvo vaginal candidi asis, vaginal concentrations of man nose-bin dinglectin, and amanno sebinding lectin genepolymorphism in Latvian women. Clin Infect Dis 2003; 37: 733-737.
182. Liu F, Liao Q, Liu Z. Manno sebinding lectin and vulvo vaginal candidi asis. Int J Gynaecol Obstet 2006; 92: 43-47.
183. Bak-Romaniszyn L, Cedzyński M, Szemraj J, St Swierzko A, Zeman K, Kałużyński A, et al. Man nan-binding lectin in children with chronicgastritis. Scand J Immunol 2006; 63: 131-5.
184. Baccarelli A, Hu L, Chen J, Lissowska J, ElOmar EM, Grillo P, et al. Mannosebinding lectin-2 genetic variation and stomach cancer risk. Int J Can cer 2006; 119: 1970-1975.
185. Xu HD, Zhao MF, Wan TH, Song GZ, He JL, ChenZ. Association between Mannose-binding lectin gene polymorphisms and hepatitis B virüs infection: a meta-analysis 2013; 8: 75371.

186. De Pascale G, Cutuli SL, Pennisi MA, Antonelli M. The role of mannose-binding lectin in severe sepsis and septic shock. *Mediators Inflamm* 2013; 625803.
187. Ocejó-Vinyals JG, Lavín-Alconero L, Sánchez-Velasco P, Guerrero-Alonso MÁ, Ausín F, Fariñas MC, Leyva-Cobián F. Mannose-binding lectin promoter polymorphisms and gene variants in pulmonary tuberculosis patients from cantabria (northern Spain). *Pulm Med* 2012; 469: 128.
188. Erdemir G, Ozkan TB, Ozgur T, Budak F, Kilic SS, Onay HMannose-Binding Lectin Gene Polymorphism and Chronic Hepatitis B Infection in Children. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 84-89.
189. Dzwonek AB, Woźniakowska-Gejsicka T, Wiśniewska-Ligier M. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis C in children. *Scand J Gastroenterol* 2015; 8: 1-9.
190. Lin Y, Su C, Niu J, Guo Z, Cai L Impact of mannose-binding lectin 2 polymorphism on the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in chinese han population. 2015; 5; 25: 387-391.
191. Chalmers JD, Matsushita M, Kilpatrick DC, Hill AT. No Strong Relationship Between Components of the Lectin Pathway of Complement and Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis. *Inflammation* 2015: 12.
192. García-Gasalla M, Milá Llambí J, Losada-López I, Cifuentes-Luna C, Fernández-Baca V, Pareja-Bezares A. Mannose-binding lectin exon 1 and promoter polymorphisms in tuberculosis disease in a Mediterranean area. *Int J Immunogenet* 2014; 41: 306-311.
193. Zinyama-Gutsire RBL, Charles C, Hans O. Madsen, Michael C. Role of Mannose-Binding Lectin Deficiency in HIV-1 and Schistosoma Infections in a Rural Adult Population in Zimbabwe. *PLoS One* 2015; 10: 0122659.
194. Araujo FJ, Mesquita TG, Silva LD, Almeida SA, S Vital W, Chrusciak-Talhari A. Functional variations in MBL2 gene are associated with cutaneous leishmaniasis in the Amazonas state of Brazil. *Genes Immun* 2015: 12.
195. Sajanti EM, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Kauko T, He Q, Hytönen J Lyme Borreliosis and Deficient Mannose-Binding Lectin Pathway of Complement. *J Immunol* 2014; 21: 1402128.

196. Nedovic B, Posteraro B, Leoncini E, Ruggeri A, Amore R, Sanguinetti M, et al. Mannose-Binding Lectin Codon 54 Gene Polymorphism and Vulvovaginal Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis *Biomed Res Int* 2014; 2014: 738298.
197. Mills TC, Chapman S, Hutton P, Gordon AC, Bion J, Chiche JD, et al. Variants in the mannose-binding lectin gene MBL2 do not associate with sepsis susceptibility or survival in a large European cohort. *Clin Infect Dis* 2015; 12: 378
198. Che C, Zhang J, Lee J, Lin J, Hu L, Jiang N, et al. Early expression of mannose-binding lectin 2 during *Aspergillus fumigatus* infection in human corneal epithelial cells *Int J Ophthalmol.* 2015; 8: 35–38.
199. Bravo MJ, Colmenero JD, Martín J, Alonso A, Caballero A. Polymorphism of the transmembrane region of the MICA gene and human brucellosis. *Tissue Antigens* 2007; 69: 358-360.
200. Bravo MJ, Colmenero JD, Alonso A, Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. *Eur J Immunogenet* 2003; 30: 433-435.
201. Davoudi S, Amirzargar AA, Hajiabdolbaghi M, Rasoolinejad M, Soodbakhsh A, Jafari S, et al. Th1 cytokines gene polymorphism in human brucellosis. *Int J Immunogenet* 2006; 33: 355-359.
202. Caballero A, Bravo MJ, Nieto A. TNFA promoter polymorphism and susceptibility to brucellosis. *Clinical and Experimental Immunology* 2000; 121: 480-483.
203. Rasouli M, Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine* 2007; 38: 49-53.
204. Budak F, Göral G, Heper Y, Yilmaz E, Aymak F, Baştürk B, et al. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis. *Cytokine* 2007; 38: 32-36.
205. Rafiei A, Hajilooi M, Vahedi M, Shakib RJ. The Ser128Arg polymorphism for E-selectin gene and brucellosis. *Infect Genet Evol* 2007; 7: 494-498.

206. Haidari M, Hajilooi M, Rezazadeh M, Rafiei A, Alavi SA, Keramat F. Polymorphism in the promoter region of the CD14 gene and susceptibility to Brucellosis. *Immunol Invest* 2006; 35: 239-245.
207. Campos MA, Rosinha GM, Almeida IC, Salgueiro XS, Jarvis BW, Splitter GA, et al. Role of Toll-like receptor 4 in induction of cell-mediated immunity and resistance to *Brucella abortus* infection in mice. *Infect Immun* 2004; 72: 176-186.
208. Güneşçar R, Taştımır D, Yıldırım A, Naciye E. MannoZ bağlayıcı lektinin yapısı, fonksiyonu, moleküler genetiği, hastalık ilişkisi ve terapötik potansiyeli. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2011; 31: 1250-1261.
209. Turner MW. Mannose-binding lectin(MBL) in health and disease. *Immunobiology*, 199:327-339, 1998.
210. Baysal B. *Brucella*. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş, (Editör), Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 571–577

6. ÖZGEÇMİŞ

15 Nisan 1981 yılında Tunceli’de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Tunceli’ de tamamladıktan sonra 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2009 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 07 Aralık 2009 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Yabancı dilim İngilizce. Evli ve 2 çocuk annesiyim.