

**K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**K.K.T.C.'DE HAYVANCILIK İLE UĞRAŞAN KİŞİLERDE
BRUSELLA ABORTUS VE BRUSELLA MELİTENSİS
PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet ÖZDOĞAÇ

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
PROGRAMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**LEFKOŞA
2018**

**K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**K.K.T.C.’DE HAYVANCILIK İLE UĞRAŞAN KİŞİLERDE
BRUSELLA ABORTUS VE BRUSELLA MELİTENSİS
PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet ÖZDOĞAÇ

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. H. Kaya SÜER**

**ORTAK DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Meryem GÜVENİR**

**LEFKOŞA
2018**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Turgut İMİR
Yakın Doğu Üniversitesi

Danışman: Doç. Dr. H.Kaya SÜER
Yakın Doğu Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Umut GAZİ
Yakın Doğu Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mümtaz GÜRAN
Doğu Akdeniz Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Hakan EVREN
Girne Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir

Prof. Dr. K.Hüsnü Can BAŞER

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilimsel desteklerini esirgemeyen, her zaman hoşgörölü davranan, her konuda rahatlıkla danıştığım, büyük desteklerini gördüğüm ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. H. Kaya SÜER'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında verdikleri destek ve yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr.Meryem GÜVENİR ve Uzm. Bio. Emrah GÜLER'e çok teşekkür ederim.

Çalışmam süresince desteklerinden dolayı çalışma arkadaşlarıma ve öğrenim sürecim boyunca bana verdikleri maddi ve manevi desteklerinden dolayı çok kıymetli ailem Aydın ÖZDOĞAÇ ve Nazlı ÖZDOĞAÇ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özdoğan, M. K.K.T.C.’de Hayvancılık ile Uğraşan Kişilerde *Brucella abortus* ve *Brucella melitensis* Prevalansının Araştırılması. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa, 2018.

Hayvancılığın yaygın olduğu ülkemizde özellikle Bruselloz antikorlarının seroprevalansının saptanması ve serolojik yöntemlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, yüksek risk grubunu oluşturan veterinerler (n=50), hayvan bakıcıları (n=109), kasaplar (n=65) ve kontrol grubu (n=100) dahil edilmiştir. Hastaların serumlarında Rose Bengal testi (RBT), Standart Tüp Aglütinasyon testi (STA) ve Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA IgG ve IgM) çalışıldı. Yöntemlerin karşılaştırılması için ELISA (IgG ve IgM) test sonuçları referans alınarak duyarlılık ve özgüllükler hesaplanmıştır.

Serolojik testlerin en az biri ile pozitif sonuç veren 27 hasta serumunda RBT ile 21 (6.48%), STA ile 15 (%71.4) ve ELISA (IgG ve/veya IgM) ile 10 (%3.1) pozitif bulundu. RBT sonucu negatif olup, ELISA pozitif olan 6 (%28.5) hasta tespit edilmiştir. RBT pozitif olan fakat ELISA sonuçları negatif bulunan 17 (%80.9) örnek saptanmıştır. ELISA (IgG ve/veya IgM) pozitifliği referans olarak alındığında, testlerin duyarlılık ve özgüllükleri; Rose Bengal testi için %40 ve %70; Standart Tüp Aglütinasyon testi için %60 ve %72 olarak belirlendi.

Bu kriterler esas alındığına çalışma grubumuz içerisinde *Brusella* pozitif olgu saptanmamıştır. K.K.T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistik Biriminde 2013 yılında sadece iki tane olgu bildirilmiştir. Bu veriler K.K.T.C.’de *Brusella* enfeksiyonun düşük olduğunu desteklemektedir. STA’nın düşük titreleri için serokonversiyon takibi veya ELISA gibi testlerle laboratuvar tanı desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: *Brusella*, serolojik tesler, ELISA

ABSTRACT

Ozdogac, M. The Prevalance of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* Amongst Animal Handlers in North Cyprus. Near East University Faculty of Health Sciences Medical Microbiology and Clinical Microbiology Program, Postgraduate Thesis, Nicosia, 2018.

In our country where animal husbandry is common, it is aimed to compare the seroprevalence and serological methods of Brucellosis antibodies.

The high-risk group of this study included veterinarians (n=50), animal caregivers (n=109), butchers (n=65) and control groups (n=100). Serological techniques, including the Rose Bengal test (RBT), Standard Tube Agglutination test (STA) and Enzyme-Linked Immusorbent Assay (ELISA; IgG and IgM) method were performed on patients serum. The sensitivity and specificity of the used methods were estimated based on ELISA (IgG and /or IgM) results.

In this study, there were 27 patients with positive results when tested with RBT, STA and ELISA (IgG and /or IgM) methods. These patients had at least 1 positivity in this serological methods. 21 (6.48%) patients showed positivity when tested RBT, 15 (71.4%) in STA and 10 (3.1%) in ELISA (IgG and /or IgM). 6 (28.5%) patients with negative RBT result were found to be positive in ELISA testing. 17 (80.9%) patients who had RBT positive results were reported to have negative ELISA results. When ELISA positivity was taken as reference, the sensitivity and specificity of the tests were noted as 40% and 70% for the RBT, 60 % and 72% for STA technique respectively.

Based on these criteria, *Brucella* positive cases were not detected in our study group for Turkish Republic of North Cyprus. Only two cases were reported in the Ministry of Health Statistics Unit in 2013. Laboratory diagnosis should be supported by tests such as seroconversion for low titers of STA, or ELISA.

Keywords: *Brucella*, serological tests, ELISA

İÇİNDEKİLER

	Safya
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tarihçe	3
2.2.Etiyoloji	5
2.3.Sınıflandırma	10
2.4.Antijen yapıları ve virulans faktörleri	12
2.5.Epidemiyoloji	13
2.6. Bulaş yolları	16
2.7.Patogeneze	17
2.8.Klinik	18
2.9.Tanı	21
2.9.1.Direk tanı testleri	22
2.9.1.1.Kültür	22
2.9.2.İndirek tanı testleri (Serolojik testler)	23
2.9.2.1.Rose Bengal testi (RBT)	23

2.9.2.2.Tüp aglütinasyon testleri	24
2.9.2.3.Coombs testi	25
2.9.2.4.ELISA ve radioimmunoassay (RIA)	26
2.9.2.5.Lam aglütinasyon testi (Spot test)	26
2.9.2.6.Mikroaglütinasyon testi	27
2.9.2.7.Brusella dipstick testi	27
2.9.2.8.Floresan polarizasyon deneyi (FPD)	27
2.9.2.9.Immunfloresan test (IFT)	27
2.9.2.10.Deri testleri	28
2.9.2.11.Kompleman fiksasyon testi	28
2.9.2.12.Brucellacapt	28
2.9.3.Moleküler testler	29
2.9.3.1.Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)	29
2.9.3.2.Restriction fragment lenght poliyorphism (RFLP)	29
2.10.Tedavi	29
2.10.1.Tetrasiklinler	31
2.10.2.Aminoglikozitler	32
2.10.3.Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SMZ)	32
2.10.4..Rifampisin	33
2.10.5.Fluorokinolonlar	33
2.11.Korunma ve kontrol	34
 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	 35
3.1.Hasta bilgileri	35
3.2.Enzym-linked immuno sorbent assay (ELISA) uygulama yöntemi	35
3.3.Standart tüp aglütinasyon (Wright) testi uygulama yöntemi	36

3.4.Rose bengal testi (RBT) uygulama yöntemi	37
3.5.İstatistiksel analiz yöntemleri	38
3.6.Etik kurul	38
 4.BULGULAR	 39
 5.TARTIŞMA	 43
 6.SONUÇ VE ÖNERİLER	 49
 7.KAYNAKLAR	 50
Ek 1	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.B.D	:Amerika Birleşik Devletleri
<i>B. abortus</i>	: <i>Brusella abortus</i>
<i>B. canis</i>	: <i>Brusella canis</i>
<i>B. ceti</i>	: <i>Brusella ceti</i>
<i>B. inopinata</i>	: <i>Brusella inopinata</i>
<i>B. marina</i>	: <i>Brusella marinara</i>
<i>B. maris</i>	: <i>Brusella maris</i>
<i>B. melitensis</i>	: <i>Brusella melitensis</i>
<i>B. microti</i>	: <i>Brusella microti</i>
<i>B. neotomae</i>	: <i>Brusella neotomae</i>
<i>B.pinnipedialis</i>	: <i>Brusella pinnipedialis</i>
<i>B.rangiferi</i>	: <i>Brusella rangiferi</i>
<i>B. suis</i>	: <i>Brusella suis</i>
BHI	: Brain-Heart İnfüzyon
CFSPH	: The Center for Food Security & Public Health
CO ₂	: Karbondioksit
CT	: Coombs Testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Assay
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
H ₂ S	: Hidrojen Sülfür
K.K.T.C.	: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
K.R.K.	: Kıbrıs Rum Kesimi
KTVHB	: Kıbrıs Türk Veteriner Hekimler Birliği
LPS	: Lipopolisakkarit
ME	: Merkaptetanol
MAT	: Mikropleyt Aglütinasyon Testi
MİK	: Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
OMP _s	: Dış Membran Proteinleri
ONPG	: Orthonitrophenyl-beta-D-galactopyranoside

RB	: Rose Bengal
RBPT	: Rose Bengal Plate Testi
RES	: Retikülo Endotelyal Sistem
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
SF	: Serum Fizyolojik
STAT	: Standart Tüp Aglütinasyon Testi
THSK	: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
TMP/SMZ	: Trimetoprim/Sülfametaksazol
TSHGM	: Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
<i>Y. enterocolitica</i>	: <i>Yersinia enterocolitica</i>

ŞEKİLLER

	Sayfa
2..1. <i>Brusella melitensis</i> kolonisi	7
4.1. Serolojik test sonuçlarının oransal dağılımı	40

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. <i>Brusella</i> türlerinin identifikasyon özellikleri	9
2.2. <i>Brusella</i> türleri ve hayvan rezervuarları	13
2.3. Olgularda tutulan sistem ve organlar ile semptomların dağılımı	20
4.1. Cinsiyet, yaş ve meslek gruplarına göre bruselloz tanısında kullanılan testlerin karşılaştırılması	39
4.2. Serolojik testler ile incelenen kan serum örneklerinin sonuçlarının dağılımı	40
4.3. Serolojik test sonuçlarının duyarlılık ve özgüllüğünün hesaplanması	41
4.4. <i>Brusella</i> IgG ELISA sonuçlarının cinsiyet açısından karşılaştırılması	42
4.5. <i>Brusella</i> IgG ELISA sonuçlarının yaş grupları açısından karşılaştırılması	42
4.6. <i>Brusella</i> IgG ELISA sonuçlarının çalışma süreleri açısından karşılaştırılması	42

1. GİRİŞ

Bruselloz, *Brusella* cinsine ait mikroorganizmaların oluşturduğu, insanlarda ve hayvanlarda nekrotik ve yangısal enfeksiyonlara neden olan, dünyanın en fazla yayılım alanına sahip zoonotik hastalıklarından biridir. Bruselloz, gelişmiş ülkelerde tamamen eradike edilmiş bir enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde hala daha önemli bir halk sağlığı sorunudur (Çağlar Özcanarslan, 2011; Orbay Sayı, 2013). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen, ekonomik sorunlara neden olan ve gıda güvenliğini direkt olarak etkileyen bir hastalıktır (Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü [TSHGM], 2011, s. 32; Yumuk ve O'Callaghan, 2012, s. 228-235).

Ekonomik değeri yüksek olan domuz, keçi ve sığır gibi hayvanlarda *Brusella* etkeni özellikle testis, meme ve uterus gibi genital organlara yerleşerek düşükler ve infertiliteye sebep olmakla birlikte büyük boyutlarda ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bunun yanında hayvanlarda düşük verimliliğe (özellikle süt üretiminde), zayıf, sakat ve enfekte yavruların doğmasına neden olabilmektedir. Enfekte olan hayvanlardan insanlara da bulaşabilmesi halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır (Orbay Sayı, 2013; Assenga ve diğerleri, 2015, s. 1-11). Genel olarak bir çok hayvanı etkileyebilen *Brusella*, özellikle sığır, koyun, keçi, domuz, köpek ve diğer evcil hayvanlar ile kemiriciler, yaban tavşanı gibi yabani hayvanların rezervuar ve vektör olması ile insanlara bulaşabilmektedir. İnsanlarda hastalık yapan türleri *Brucella melitensis* (*B. melitensis*), *Brucella abortus* (*B. abortus*), *Brucella canis* (*B. canis*) ve *Brucella suis* (*B. suis*)'dir. Son yıllarda *Brucella marinara* (*B. marina*)'nın da insanlarda enfeksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Türler arasında *B. melitensis* en sık izole edilen ve en patojen olandır (Galinska ve Zagorski, 2013, s. 233-238; Uluğ ve Can-Uluğ, 2010, s. 89-94).

İnsan brusellozu; birçok organa yayılabilen ve yaşamı tehdit edebilen, mortalitesi düşük fakat morbiditesi yüksek olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Temel olarak hayvanlarda bulunup, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte

hayvan sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş deriyle direkt teması, enfekte aerosollerin inhalasyonu ve konjunktivaya inokülasyonu ile insanlara bulaşmaktadır. Bunun yanında kan transfüzyonu ve kemik iliği nakliyle de bulaştığı vakalar görülmektedir. Hastalık etkeni *Brusella spp.* için enfeksiyöz dozun çok az miktarda olmasından ve aerosoller ile yayılabilmesinden dolayı laboratuvar çalışanları risk grubunda sayılmakta ve biyoterör ajanları arasında yer almaktadır (Kaya, 2006, s. 227-230; Günal ve diğerleri, 2011, s. 76-81; Pınar Etiz, 2012). Aerosollerle bulaşabildiği için laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar bildirilmektedir. Laboratuvar çalışanları kontamine numunelerle temas edebilmekte veya enfekte aerosollere maruz kalabilmektedir (A.K.M. Anisur Rahman, 2014-2015). Son yıllarda teşhis ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen, hastalık insan ve hayvanlar için sık görülen bir enfeksiyon olma özelliğindedir (Melahat Cengiz, 2007). Bruselloz için risk gruplarını veterinerler, veteriner teknisyenleri, kasaplar, hayvan bakıcıları, çiftçiler ve süt-süt ürünleri çalışanları oluşturmaktadır. Endemik bölgeye ziyaret ve bu bölgelerde süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi de risk faktörlerini artırmaktadır (A.K.M. Anisur Rahman, 2014-2015).

Her yıl dünyada 500.000 yeni bruselloz vakasının olduğu tahmin edilmektedir. Bruselloz İspanya, Portekiz, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye ve Kuzey Afrika ülkelerinin yer aldığı Akdeniz havzası ile Arap Yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemik olup Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda'da eradike edilmiştir (Yüce ve Alp-Çavuş, 2006, s. 87-97).

Bu çalışmada, hayvancılığın yaygın olduğu ülkemizde özellikle *B. melitensis* ve *B. abortus* antikorlarının seroprevalansının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya, yüksek risk grubunu oluşturan veterinerler, hayvan bakıcıları ve kasaplar dahil edilmiştir. Ülkemizde *Brusella spp.* ile ilgili daha önceden herhangi bir araştırmanın yapılmamış olmasından dolayı, bu çalışmanın ülke verilerine katkı sağlayacağı kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Bruselloz hastalığı ilk olarak Hippocrates tarafından ‘humma’ olarak tanımlanmış ve ilerleyen yıllarda farklı coğrafyalarda görülmüş ve çeşitli isimler almıştır. İngiliz ordusunda görevli Dr. Cleghorn 1751 yılında, Akdenizde bulunan Minorca adasında Hippocrates tarafından tanımlanan hastalık ile uyumlu ateşli bir hastalıktan bahsetmiştir (*Orbay Sayı*, 2013). Hastalık sebebi ile İngiliz ordusu donanmasında görevli deniz subaylarında görülen çeşitli ateşler Sir William Burnett tarafından birbirinden ayırt edilmiştir. Hastalığın klinik özellikleri İngiliz ordusunda cerrah olan Marston tarafından ilk kez 1861 yılında bildirilmiştir. Marston, Malta adasındaki İngiliz askerlerinde görülen ateşin diğer ateş nedenlerinden farklı bir ateş nedeni olduğunu göstermiştir (*Çağlar Özcanarlan*, 2011; *Orbay Sayı*, 2013). Sir David Bruce tarafından 1887 yılında ‘Akdeniz Ateşi’ veya ‘Malta Ateşi (Malta Humması)’ olarak bilinen hastalığın etkenine, bu hastalık sebebi ile ölen hastaların dalak pulpasından izole edilip küçük koklar şeklinde görüldüğü için *Micrococcus* (daha sonra *Brucella*) *melitensis* adı verilmiştir (*Ustaçelebi*, 1999, s.571-576; *Melahat Cengiz*, 2007; *Çağlar Özcanarlan*, 2011; *Orbay Sayı*, 2013). Daha sonra, Danimarkalı bir veteriner olan Bang tarafından düşük yapmış sığırların yavrularından izole edilen organizmaya *B. abortus*, hastalığa ise “Bang Ateşi” adı konmuştur (*Ustaçelebi*, 1999, s.571-576; *Çağlar Özcanarlan*, 2011; *Orbay Sayı*, 2013; *Süleyman Aslan*, 2015).

1897 yılında, Bruce tarafından tarif edilen mikroorganizmanın, hasta serumlarını aglütine ettiği Wright tarafından gösterilmiş ve böylece hastalığın tanısı için günümüzde kullanılan serum aglütinasyon testini ilk kez gerçekleştirilmiştir (*Gülistan Altay*, 2008; *Orbay Sayı*, 2013).

Malta adasında bruselloz rezervuarlarının koyun ve keçiler olduğu 1905 yılında Zammith tarafından ortaya konmuş ve ve insanlara bulaşın bu hayvanlar tarafından gerçekleştiği saptanmıştır (*Melahat Cengiz*, 2007; *Gülistan Altay*, 2008). Bu teşhisin

ardından o dönemde pastörize edilmemiş keçi sütünün tüketilmesini engelleyerek hastalığın insidansında dikkat çekici bir azalmaya neden olmuştur (Melahat Cengiz, 2007; Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011).

Domuzlarda bruselloz ilk olarak 1909 yılında Macaristan'da bildirilmiştir (Çağlar Özcanarslan, 2011). 1914 yılında Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nin İndiana eyaletinde Traum tarafından prematüre doğan domuz yavrularının karaciğer, mide ve böbreklerinden *B. suis*'i izole etmiştir (Melahat Cengiz, 2007; Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Orbay Sayı, 2013; Süleyman Aslan, 2015). 1918 yılında bir Amerikan dergisi Bruce ve Bang'ın çalışmalarına yer vererek, iki organizmanın arasındaki benzerlikleri bir araya toplanmıştır. Bakterilerin toplandığı bu gruba *Brucelia* adı verilmiştir (Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Orbay Sayı, 2013). Hemen ardından Meyer ve Shaw, Malta ateşi ve Bang hastalığındaki organizmalar için Sir David Bruce'a ithafen sırasıyla *B. melitensis* ve *B. abortus* isimlerini önermiştir (Elif Eren, 2004; Çağlar Özcanarslan, 2011; Halim Kaysadu, 2013). 1942 yılında Avustralya'lı araştırmacı Gun, *B. ovis*'i incelemiş ve koçlarda epididimite sebep olduğu fikrini ortaya atmıştır (Elif Eren, 2004). Daha sonra bu etken, Mc Farlan ve arkadaşları tarafından 1952 yılında Avustralya'da izole edilmiştir (Elif Eren, 2004; Çağlar Özcanarslan, 2011). *B. ovis*'in izolasyonunu, Stoenner ve Lacman tarafından 1957 yılında çöl farelerinden izole edilen *Brucella neotomae* (*B. neotomae*) takip etmiştir (Çağlar Özcanarslan, 2011; Halim Kaysadu, 2013; Orbay Sayı, 2013). 1966 yılında *B. canis*, köpeklerde artan bulaşıcı abortus salgını araştırması sırasında keşfedilmiş ve 1968'de etken Carmichael ve Bruner tarafından isimlendirilmiştir (Elif Eren, 2004; Melahat Cengiz, 2007; Çağlar Özcanarslan, 2011; Halim Kaysadu, 2013).

Türkiye'de bruselloz ilk kez Kuleli Hastanesinde 1915 yılında bir askerde Dr. Hüsamettin Kural ve Dr. Mahmut S. Akalın tarafından saptanmıştır. 1929 yılında domuzlardan elde edilen şuş Huddleston tarafından *B. suis* olarak adlandırılmıştır. Bruselloz sığırlarda 1931 yılında Berke tarafından izole edilmiştir. İnsan ve hayvanlarda bruselloz, serolojik olarak ilk kez 1943 yılında Golem tarafından bildirilmiştir. *B.*

melitensis ilk kez 1944 yılında Bandırma Merinos Çiftliğinde Aktan ve Köylüoğlu tarafından saptanmıştır (Ustaçelebi, 1999, s.571-576; Melahat Cengiz, 2007; Çağlar Özcanarslan, 2011, Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013). *B. canis*'in serolojik teşhisi Türkiye'de ilk kez 1984 yılında Diker ve İstanbulluoğlu tarafından yapılmıştır (Pınar Etiz, 2012; Orbay Sayı, 2013).

İngiliz araştırmacıların İskoçya sahillerinde deniz memelilerinin leşlerinden ve Amerikan araştırmacıların Kaliforniya'da yakalanan bir yunusda birbirlerinden bağımsız olarak 1994 yılında gerçekleştirdikleri araştırmalar ile bilinmeyen bir *Brusella* türü izole edilmiştir. Araştırmalar sonucunda bu izolatların boyanma ve faj sensitiviteleri birbiri ile aynı bulunmuş ve *Brucella maris* (*B. maris*) olarak adlandırılmıştır (Melahat Cengiz, 2007; Çağlar Özcanarslan, 2011).

Brucelloz, ilk olarak Malta'da saptandığından 'Malta Humması' veya 'Akdeniz Humması' diye anılmaktadır. Bunun yanında klinik seyrindeki tipik ateş nöbetlerinden dolayı 'dalgalı humma (ondülen ateş)' olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı" ve "mal hastalığı" olarak isimlendirilmektedir (Çağlar Özcanarslan, 2011).

2.2. Etiyoloji

Brusella cinsi bakteriler kapsül, flagella ve endospor içermeyen, fakültatif intraselüler, küçük gram negatif (-) kokobasillerdir (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Gwida ve diğerleri, 2010, s. 289-295; Mehmet Ferit Can, 2010). 0.5-0.7 µm eninde, 0.6-1.5 µm boyunda genellikle tek olarak, bazen ikili, kısa zincirler halinde veya küçük gruplar halinde bulunabilirler. Küçük olmalarından dolayı yerlerinde titreşim yaparak 'Braunien hareketi' gösterirler (Elif Eren, 2004; Melahat Cengiz, 2007; Pınar Etiz, 2012; Orbay Sayı, 2013). Bu bakteriler alkol ve aside dirençli olmamakla birlikte ekzotoksin oluşturmazlar. Gerçek asit-fast değildirler fakat zayıf asitlerle dekolorizasyona dirençli olduklarından modifiye Zielh-Neelsen boyama tekniği ile kırmızı renkte boyanırlar (Elif Eren, 2004; Melahat Cengiz, 2007, Halim Kaysadu, 2013).

Brusella bakterileri enfekte dokudan ilk alındıkları zaman, intraselüler yerleşimli olduklarından dolayı genel kullanım besiyerlerinde yavaş üreme gösterirler. Bu yüzden ilk izolasyonda, çeşitli aminoasitler, tiamin, nikotinamid ve magnezyum iyonlarından zengin kompleks besiyerlerinin kullanılması gerekir (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Melahat Cengiz, 2007; Pınar Etiz, 2012). Brain-Heart İnfüzyon (BHI) yarı katı besiyeri, karaciğer infüzyon agar, trypticase soy agar, *Brusella* buyyonu ve agarı gibi besiyerleri *Brusella* türlerinin üremesi için kullanılan besiyerleridir. Bunun yanında besiyerlerine eklenen kan ve serum üremeyi artırıcı etki yapmaktadır (Pınar Etiz, 2012). *Brusella* bakterileri için optimum üreme ısısı 37°C olmakla birlikte 20-40°C arasında üreyebileceği gibi, üreme için uygun pH 6.6-7.4 arasındadır (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012; Süleyman Aslan, 2015).

Brusella türlerinin tümü katalaz pozitif olmakla birlikte, *B. neotomae* ve *B. ovis* türleri dışındakiler oksidaz pozitifler. Birçok tür nitrat redüktaz üretmekte böylece nitratı nitrite indirgemektedirler (*B. ovis* hariç) (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Elif Eren, 2004; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013). Az miktarda glikoz kullanırlar ve karbonhidratlardan asit ve gaz oluşturmazlar (Ustaçelebi, 1999, s.571-576; Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012). *Brusella* türlerinin üreaz aktiviteleri değişkenlik göstermektedir. *B. suis* 15-20 dakikada, *B. abortus* ise 2 saaten sonra üreaz etkinliği gösterir. *B. melitensis* ise üreaz etkinliği için saatler sonra veya olumsuz sonuç vermektedir (Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013). ONPG (orthonitrophenyl-beta-D-galactopyranoside) metil kırmızısı ve sitrat deneyi negatiftir. Voges Praskauer (asetil metil karbonil) ve indol oluşturmazlar (Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012). Hidrojen sülfür (H₂S) süresi ve miktarı türler arasında değişiklik göstermektedir. *B. melitensis* en az miktarda ve en kısa süre H₂S üretirken, *B. suis* en fazla miktarda ve en uzun sürede, H₂S üretir. *B. abortus* daha az miktarda, ortalama 2 günde H₂S üretir (Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012).

Brusella kolonileri uygun katı besiyerinde 48 saat inkübasyondan sonra görülebilir duruma gelip, 5-7 gün içinde maksimum büyüklüğe ulaşırlar (Ustaçelebi,

1999, s. 571-576; Uğur Parın, 2008; Orbay Sayı, 2013). Bu süre sonunda 1-2 mm çapında, S tipinde (*B. canis* ve *B. ovis* hariç), saydam ve bal renginde görülürler (Melahat Cengiz, 2007; Gülistan Altay, 2008; Orbay Sayı, 2013). Zengin bir besiyerinde üretilen *Brusella* kolonileri üstten bakıldığı zaman konveks olup, parlak ve beyaz renktedirler. *B. melitensis*'in besiyerindeki görünümü Şekil 2.1'de gösterilmiştir. İnkübasyon süresi ilerledikçe koloniler genişleyerek koyu hale gelirler (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Gülistan Altay, 2008; Orbay Sayı, 2013). *B. ovis* ve *B. canis* doğada sadece R koloni şeklinde bulunurlar (Melahat Cengiz, 2007; Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012). Bu formdaki türler daha mat, yassı, granüllü ve daha büyük çapta bir yüzeye sahiptirler (Süleyman Aslan, 2015). *Brusella* sıvı besiyerlerinde yavaş üreyerek, homojen bir şekilde bulanıklık gösterir. Sıvı besiyerinin dibinde tortu oluşturur. Bu tip koloniler tüp çalkalandığı zaman ortamda granüller şeklinde dağılım göstermektedir (Pınar Etiz, 2012; Süleyman Aslan, 2015).



Şekil 2.1: *Brucella melitensis* kolonisi (Orhan Turan, 2017)

Brusella türlerini birbirinden ayırmak için çeşitli testler yapılmaktadır. Bunlar;

- CO₂ gereksinimi
- H₂S üretimi
- Bazik fuksin ve tiyonin boyaları ile inhibisyona duyarlılık
- Monospesifik A, M ve R anti-serumları ile aglütinasyon
- Üreaz aktivitesi
- Bakteriofajlara duyarlılık (*Melahat Cengiz, 2007; Uğur Parın, 2008; Halim Kaysadu, 2013*).

Brusella bakterilerinin identifikasyon tablosu Tablo 2.1'de gösterilmiştir (*Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Hakkı Bilgehan, 2009; Halim Kaysadu, 2013*). *Brusella* cinsi mikroorganizmalar toz, hayvan gübresi, su-sulak alan, toprak, et ve süt ürünlerinde uzun süre canlılıklarını koruyabilirler. *Brusella* türü bakterilerin canlılık süreleri ortamın nem, ısı ve asitlik değerlerine, bakteri sayısına, ısıya, pH'a, güneş ışığına göre değişkenlik göstermektedir. Genellikle konakçı hayvan dışında çoğalamamakla birlikte süt içinde 2-17 gün, çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tereyağında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirinde 45 gün, %17 tuz içeren salamura peynirinde 1 ay, hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta süre ile canlı kalabilmekle birlikte karanlık alan, doku, gübre, uterus akıntılarında uzun süre canlı kalabilirler. *Brusella* bakterileri direk güneş ışığı, pastemizasyon ve ısıya oldukça duyarlı olmakla birlikte dezenfektan ve antibiyotiklere değişik derece duyarlıdırlar. Güneş ışığında 1-12 saatte, 60°C'de 10 dakikada, 100°C'de hemen ölürler. (*Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Elif Eren, 2004; Melahat Cengiz, 2007; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Orbay Sayı, 2013*).

Tablo 2.1. *Brusella* türlerinin identifikasyon özellikleri (*Ustaçelebi*, 1999, s. 571-576; *Hakkı Bilgehan*, 2009; *Halim Kaysadu*, 2013)

Tür	Biovar	CO ₂	H ₂ S	Üreaz	Boyalarda Üreme					Aglütinasyon			Tb fajı erime		Konak
					Thionin			Fuksin							
					a	b	c	b	c	Anti A	Anti M	Anti R	RTD	10 ³ x	
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	D	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	Koyun
	2	-	-	D	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	Keçi
	3	-	-	D	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	İnsan
<i>B. abortus</i>	1	+, -	+	1-2h	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	İnsan
	2	+	+	1-2h	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	
	3	+, -	+	1-2h	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
	4	+, -	+	1-2h	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	
	5	-	=	1-2h	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	
	6	-	-+	1-2h	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	
	7	-	-+	1-2h	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	
	8	-	-	1-2h	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	
	9	-, +	+	1-2h	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	
<i>B. suis</i>	1	-	+	0-30 dk	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	Domuz
	2	-	-	0-30 dk	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	Domuz
	3	-	-	0-30 dk	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	Domuz, insan
	4	-	-	0-30 dk	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	R. geyikleri
	5	-	-	0-30 dk	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	Kemiriciler
<i>B. neotomae</i>	1	-	+	0-30 dk	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	N. Lepida
<i>B. ovis</i>	1	+	-	0	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	Koç
<i>B. canis</i>	1	-	-	0-30 dk	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	Köpek

2.3. Sınıflandırma

Brusella cinsindeki bakteriler *Proteobacteriaceae*'ların *Alphaproteobacteria* sınıfında *Rhizobiales* takımında ve *Brucellaceae* ailesine aittirler (Pınar Etiz, 2012; Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66).

Brusella spp.'nin, *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. marina-B. ceti*, *B. marina-B. pinnipedialis*, *Brucella microti* (*B. microti*) , *Brucella inopinata* (*B. inopinata*) ve *Brucella rangiferi* (*B. rangiferi*) olmak üzere 11 tipi bulunmaktadır. Sınıflandırma temel olarak bakteri türlerinin patogenisite farklılıkları ve konak tercihlerine dayanmaktadır. Türler ve biyovarlar arasındaki ayırımı yapabilmek için lipopolisakkarit antijenlerinin fenotipik karakterizasyonundan, boyanma özelliklerinden, CO₂ gereksinimlerinden, H₂S üretiminden ve metabolik özelliklerinden yararlanılmaktadır. İnsanda hastalık yapan *Brusella* türleri *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* ve *B. marina*'dır (Cloeckaert ve diğerleri, 2001, s. 729-738; Galinska ve Zagorski, 2013, s. 233-238).

Brusella spp., küçük kemirgenler, çiftlik hayvanları, evcil hayvanlar, deniz memelileri ve kuşlar için patojenik bir bakteridir. Bruselloz enfeksiyonunda sığır, koyun, keçi, kümes hayvanları, kemirgenler ve yaban tavşanı insanlar için hem rezervuar hem de vektör olarak rol oynamaktadır (Galinska ve Zagorski, 2013, s. 233-238).

B. melitensis esas olarak koyun ve keçileri enfekte etmesinin yanında köpek ve sığırları da enfekte edebilmektedir. Ayrıca *B. melitensis* enfeksiyonlarının nadiren at ve domuzlarda görülebildiği bildirilmiştir. Özellikle küçük baş hayvanlardaki düşüklerin temel nedeni olduğu için ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Keçi yavrularının çoğunluğu enfekte doğmakta fakat koyun yavrularında bakteriye karşı duyarlılık değişmektedir. Koyun ve keçilerin yakın teması ile *B. melitensis* kırsal kesimlerde en patojenik olan tür konumuna gelmiştir. Bu tür, birçok organı etkileyebilen ciddi ve bazen de kronik enfeksiyonlara yol açmaktadır (The Center for Food Security & Public Health [CFSPH], 2009, s. 1-5; Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66).

B. abortus, özellikle sığırlarda düşüklere neden olmasından dolayı ekonomik açıdan önem kazanmaktadır. Esas olarak sığır, bizon, bazı bufalo türleri, Kanada geyiği ve develeri etkilemektedir. Bunun yanında yaban domuzu populasyonlarından ve nadiren de at, koyun, keçi, dağ keçisi, domuz, rakun, keseli sıçan, köpek, çakal, tilki ve kurtlardan izole edildiği rapor edilmiştir (CFSPH, 2009, s. 1-5). Dünya genelinde yaygın olup, özellikle Latin Amerika, Orta Doğu, Afrika ve Asya'da endemiktir. Bu bölgelerde büyük ekonomik kayıplara neden olarak, insanlarda da ciddi sağlık problemlerine yol açmaktadır (Dorneles ve diğerleri, 2015, s. 1-10).

Domuzlarda düşüklere neden olarak, ekonomik kayıplarla önem kazanan *Brusella* türü *B. suis* (özellikle *B. suis* biyovar 1, 2 ve 3)'tir. Patojenik olarak *B. melitensis*'ten sonra ikinci sırada bulunmaktadır. Etkenin bir varyantı sadece Avrupa'da bulunmakta ve yaban tavşanlarında görülmektedir. Diğer bazı varyantlar ise sadece rengineyiği ve sıçanları etkilemektedir. Bunun yanında diğer *Brusella* türleri nadiren domuzlarda enfeksiyona neden olmaktadır. İnsanlarda enfeksiyona neden olmasının yanında, biyoterörizm için biyolojik bir silah olarak kullanılabilmektedir (CFSPH, 2009, s. 1-6; Galinska ve Zagorski, 2013, s. 233-238; Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66).

Köpeklerde *B. canis* enfeksiyonları Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmekle birlikte Asya, Hindistan, Japonya, Kore, Çin, Filipinler, Gürcistan, Nijerya hatta Kanada'da enfeksiyonlar bildirilmiştir. Avrupa'da *B. canis* az görülmekle birlikte, Akdeniz havzasında başıboş köpeklerin artmasında dolayı enfeksiyonlarda artış görülmektedir. İnsanlara nadiren bulaşabilen enfeksiyon, ateş, baş ağrısı ve halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar oluşturabilmektedir (Holst ve diğerleri, 2012, s. 1-9). Kanin brusellozisi köpeklerde düşük, ölü doğum ve sperm hücrelerinde anomalilere neden olmaktadır. İnsanlara bulaş genellikle yeni doğum veya düşük yapmış enfekte hayvanla yakın temas sonucu gerçekleşmektedir. Mortalite düşüktür fakat tedavi edilmeyen hastalarda endokardit veya menenjit komplikasyonları sonucu ölümler görülebilir (CFSPH, 2012, s. 1-9; Köylü ve diğerleri, 2009, s. 73-77; Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66).

2.4. Antijen Yapıları ve Virulans Faktörleri

Diğer patojen gram negatif (-) bakterilerde bulunan ekzotoksin, fimbria, kapsül, plazmid, pilus ve sitolizin gibi virülans faktörler *Brusella* türlerinde yoktur (Melehat Cengiz, 2007; Pınar Etiz, 2012). Dış membran üzerinde bulunan lipopolisakkarit (LPS) ve dış membran proteinleri (OMPs) bakterinin gerçek virülans faktörlerini oluşturur (Elif Eren, 2004; Melehat Cengiz, 2007; Pınar Etiz, 2012). Birçok *Brusella* antijeni tüm suşlarda ortaktır. Fakat somatik-LPS antijenlerinin S tipinden olan ve olmayan suşlarda önemli farklılıklar gösterdiği literatürde bildirilmiştir (Gülistan Altay, 2008; Halim Kaysadu, 2013). Ayrıca dış membran proteinleri de farklı türlerde değişik yapılarda bulunmaktadır (Halim Kaysadu, 2013).

B. abortus, *B. melitensis* ve *B. suis* hücre duvarlarının lipopolisakkarit komplekslerinde A (abortus) ve M (melitensis) olarak bilinen, ısıya dayanıklı, aglütinasyon reaksiyonlarından sorumlu olan iki majör yüzey antijeni bulunmaktadır (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008).

Brusella spp.'nin diğer önemli virülans faktörleri olan dış membran proteinleri grup 1 (88-94 kDa), grup 2 (35-40 kDa) (porin proteinleri) ve grup 3 (25-30kDa) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Elif Eren, 2004; Melehat Cengiz, 2007; Halim Kaysadu, 2013). Grup 3 proteini *B. ovis* enfeksiyonlarında antikor yanıtında sorumlu dış membran proteini (Elif Eren, 2004). *Brusella spp.* dış membranında, enterik bakterilerin aksine fosfotidil kolin, fosfotidil etanolaminden daha fazla olduğu için polimiksin gibi antibiyotikler bakterinin LPS tabakasına bağlanamamaktadır. Bu nedenle, söz konusu antibiyotiklere karşı doğal direnç oluştuğu belirtilmektedir (Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013).

2.5. Epidemiyoloji

Brusella enfeksiyonuna süt hayvanı yetiştiriciliği yapan tüm ülkelerde sıklıkla rastlanmaktadır. Zoonotik bulaşıcı bir hastalık olan bruselloz, dünyada halk sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir. Hayvanları ve insanları etkilemektedir. Hayvanların üreme sistemini etkileyerek, süt üretiminde azalma, kilo kaybı, zayıf yavrulama ve ölü doğumlara ve infertiliteye neden olmaktadır. Bu hastalık, veterinerler, çiftçiler ve et endüstrisinde çalışanlarını risk altına sokmaktadır. Enfeksiyon enfekte hayvanın vücut sıvıları (düşük materyali, vajinal akıntı, süt ve semen) tarafından meydana gelmektedir (*Assenga ve diğerleri*, 2015, s. 1-11). Bulaş enfekte hayvan ile doğrudan veya dolaylı yoldan olabilmektedir. (*Halim Kaysadu*, 2013; *Süleyman Aslan*, 2015). *Brusella*'nın günümüzde 11 türü vardır. Bu türler *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *Brucella ceti* (*B. ceti*), *Brucella pinnipedialis* (*B. pinnipedialis*), *B. microti*, *B. inopinata* ve *B. rangiferi*'dir. Bu türlerin sınıflandırılması biyokimyasal testlere, üreme özelliklerine ve konak tercihlerine dayanmaktadır (*Gürbilek ve diğerleri*, 2014, s. 67-72; *Soares ve diğerleri*, 2015, s. 919-926). Tablo 2.2'de *Brusella* türleri ve konakları belirtilmiştir.

Tablo 2.2: *Brusella* türleri ve hayvan rezervuarları (*Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013; *Gezgen ve Şeker*, 2014, s. 28-66; *A.K.M. Anisur Rahman*, 2014-2015; *Soares ve diğerleri*, 2015, s. 919-926)

Tür	Konak Hayvan	Zoonotik potansiyel
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda, çakal, sırtlan, deve, geyik	Yüksek
<i>B. canis</i>	Köpek	Orta
<i>B. ceti</i>	Balina, yunus balığı, domuz balığı, fok	Orta
<i>B. inopinata</i>	Bilinmiyor	Orta
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi, deve	Yüksek
<i>B. microti</i>	Kırmızı tilki, tarla faresi	Bilinmiyor
<i>B. neotomae</i>	Kemirgen	Bilinmiyor
<i>B. ovis</i>	Koyun	Yok
<i>B. pinnipedialis</i>	Ayı balığı	Orta
<i>B. suis</i>	Köpek, domuz, yabani tavşan, kemirgen	Yüksek
<i>B. rangiferi</i>	Ren geyiği	Bilinmiyor

Bruselloz dünyada en yaygın zoonotik enfeksiyon olmakla birlikte birçok Afrika ülkesinde endemik olarak görülmektedir. Buna rağmen Sahra Altı Afrikası'ndaki vahşi yaşam, çiftlik hayvanları ve insanlarda, hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (*Assenga ve diğerleri*, 2015, s. 1-11). Ülkeden ülkeye insidans değişse de DSÖ verilerine göre her yıl dünyada yaklaşık 500.000 yeni *Brusella* enfeksiyonu bildirilmektedir (*Gwida ve diğerleri*, 2010, s. 289-295; *Çağlar Özcanarslan*, 2011; *Pınar Etiz*, 2012). Yapılan araştırmalar ve bildirimler hastalığın Orta ve Kuzey Avrupa, Japonya, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde kontrol altına alındığını veya büyük ölçüde eradike edildiğini göstermektedir. Hastalık halen Akdeniz Havzası, Latin Amerika, Orta Doğu, Afrika, Batı Asya ve Karayiplerde yaygın olarak görülmekte ve halk sağlığını tehdit etmektedir (*Mehmet Ferit Can*, 2010).

Brusella enfeksiyonlarının insana bulaşı ve bölgelere göre prevalansı hijyen koşullarına, bölgede bulunan yaygın *Brusella* türlerine ve iklim şartlarına bağlıdır. Bunun yanında enfeksiyon bulaşında yerel beslenme alışkanlıkları ve süttten peynir, tereyağı, kaymak ve dondurma elde etme yöntemleri de büyük önem taşımaktadır (*Aral ve diğerleri*, 2011, s. 17-23).

Her yıl binlerce insan *Brusella* enfeksiyonuna yakalanmaktadır. Bu enfeksiyon sonucunda meydana gelen fiziki yetersizlik ve iş gücü kaybı önemli kayıplara neden olmaktadır. Bu hastalık ayrıca çiftlik hayvanlarında süt verimliliğinin azalmasına neden olurken, sebep olduğu hayvan düşükleri ile ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Hayvanlarda yaygın bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz, en sık hayvanlarla yakın temasta bulunan çiftçi, veteriner, kasap ve hayvan bakıcılarında görülmektedir. Pastörize edilmeyen süt ve süt ürünlerini taze olarak tüketmek de enfeksiyon riskini ciddi anlamda artırmaktadır (*Melehat Cengiz*, 2007).

Türkiye, bruselloz enfeksiyonu açısından endemik olarak kabul edilmekte ve özellikle Ankara ovası, Konya yöresi, Diyarbakır ve Şanlıurfa'da hayvancılığın yaygın olmasından dolayı hastalık sık görülmektedir (*Aral ve diğerleri*, 2011, s. 17-23). Yapılan araştırmalarda *Brusella* seroprevalansı en yüksek Diyarbakır'da bulunurken, Türkiye'nin

doğusu batısına göre daha yüksek prevalansa sahip olarak saptanmıştır (Yumuk ve O'Callaghan, 2012, s. 228-235). Türkiye'de koyun ve keçilerden elde edilen *Brusella* suşlarının çoğunluğunun *B. melitensis* olduğu, bunun yanı sıra sığırlardan izole edilen suşların ise çoğunlukla *B. abortus* (% 90-95 oranında) olduğu bildirilmektedir. Türkiye'deki insan kaynaklı *Brusella* enfeksiyonlarının tamamına yakınından *B. melitensis* sorumlu tutulmaktadır (Gürbilek ve diğerleri, 2014, s. 67-72).

Bruselloz, Türkiye'de bildirimi zorunlu enfeksiyon hastalıkları arasındadır. Literatürde Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalara göre bruselloz seroprevalansı %5.4-12 arasında değiştiği bildirilmektedir (Orak, 2016, s. 69-73). Tarımsal uğraşla geçimlerini sağlayan kırsal kesimde yaşayanlarda, hastalığın kentlerde yaşayanlara göre daha sık ortaya çıktığı görülmekle birlikte, hastalığın ağırlıklı olarak Doğu Anadolu, Güney Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde görüldüğü, fakat Türkiye'nin hemen her bölgesinden vaka bildirimleri yapıldığı bildirilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2009 yılında 9324, 2010 yılının ilk 6 ayında ise 5325 vaka bildirilmiştir (Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66).

Kıbrıs Rum Kesimi (K.R.K.)'nde çeşitli zamanlarda uygulanan eradikasyon programları sonucu 2007 yılı itibarı ile hayvanlardaki bruselloz prevalansının %0.1 olduğu bildirilmektedir (Orbay Sayı, 2013). Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (K.K.T.C.)'nde 2017 yılında yapılan bir çalışmada, köpeklerde görülen *B. canis* enfeksiyonu, düşük oranlarda (%1) bulunmuştur. Bruselloz, K.K.T.C.'nde hem hayvanlarda hem de insanlarda ihbarı mecburi bir hastalıktır. K.K.T.C. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 2005-2013 yılları arasında yalnızca 3 kişide *Brusella* etkeni saptanmıştır (Ergene ve diğerleri, 2017, s. 1-5; Kıbrıs Türk Veteriner Hekimler Birliği [KTVHB], 2017, [http://www.saglikbakanligi.com/html_files/istatistikler/istatistik.htm#](http://www.ktvhb.org/#L0hhc3RhbgGlrGFyL0dldERldGFpbD9pZD0xNCNj; K.K.T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017, <a href=)).

2.6. Bulaş Yolları

Brusella bakterileri insanlara enfekte olan hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte aerosolların inhalasyonu, çiğ et tüketimi, konjunktivita inokülasyonu ve enfekte doku ile temas yoluyla olmaktadır (*Ertem ve diğerleri*, 2000, s. 225-226; *Yüce ve Alp-Çavuş*, 2006, s. 87-97; *Gwida ve diğerleri*, 2010, s. 289-295). Bakteri, yüksek derecede bulaşıcı olmasıyla bilinmekte ve özellikle endemik bölgelerde kontamine hayvansal ürünlerin tüketilmesi ve enfekte hayvanlar ile direk temas sonrası insanlara bulaşmaktadır (*Mesner ve diğerleri*, 2007, s. 135-140). Gelişmemiş ülkelerde bulaş genellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile olsada, gelişmiş ülkelerde temas ve inhalasyon başlıca bulaş yollarıdır. İnsandan insana bulaş nadir olarak bildirilmektedir (*Yüce ve Alp-Çavuş*, 2006, s. 87-97). Laboratuvar çalışanları, veterinerler, çiftçiler ve hayvanlarla temas halinde olan mezbaha çalışanları risk grubunu oluşturmaktadır (*Gwida ve diğerleri*, 2010, s. 289-295; *Meltzer ve diğerleri*, 2010, s. 12-15; *Mesner ve diğerleri*, 2007, s. 135-140).

Brusella enfeksiyonu insandan insana nadir olarak bulaşsada, konjenital yolla, emzirme, kan tranfüzyonu yolu ile bulaşabilmektedir (*Mesner ve diğerleri*, 2007, s. 135-140; *Soares ve diğerleri*, 2015, s. 919-926). Ayrıca literatürde nadir olarak bildirilmekle birlikte, kemik iliği transplantasyonu ile *B. melitensis* bulaşı ve enfekte laboratuvar çalışanınin eşi ile seksüel teması sonrasında hastalığın bulaştığı vakalar bulunmaktadır (*Ertem ve diğerleri*, 2000, s. 225-226; *Meltzer ve diğerleri*, 2010; *Soares ve diğerleri*, 2015, s. 919-926).

Bruselloz, sağlıklı hayvanlara genellikle enfekte hayvanlarla doğrudan temas yoluyla veya enfekte hayvanların akıntılarıyla kontamine çevreden geçmektedir. Ölü doğmuş yavrular, yavru zarlari veya sıvıları, yavru atmış veya doğum yapmış enfekte bir hayvanın vajinal akıntılarının hepsi son derece fazla sayıda enfeksiyöz *Brusella* mikroorganizmasını içermektedir. Hayvanlar bu materyalleri yalayarak veya söz konusu bakteri ile kontamine su ve gıdayı tüketerek enfekte olurlar. Süt, idrar, dışkı, eklem sıvıları hatta semen bile bakterinin kaynağı olabilmektedir (*Uğur Parın*, 2008; *A.K.M.*

Anisur Rahman, 2014-2015; KTVHB, 2017, <http://www.ktvhb.org/#L0hhc3RhbgGlrGfYl0ldERldGFpbD9pZD0xNCNj>).

2.7 Patogenez

Brusella mikroorganizması, gastrointestinal sistem, deri, ender olarak solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden vücuda girer. Daha sonra ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaparak hematojen yolla retikülo endotelyal sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Vücutta sıklıkla karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlere yerleşim gösterir. Hastalık etkeni fakültatif intraselüler bir patojen olduğundan, konakçının fagositik hücreleri içinde çoğalma eğilimindedir (Elif Eren, 2004; Pınar Etiz, 2012).

Brusella bakterisi özellikleri bakımından diğer bakterilerden farklıdır. Diğer gram negatif (-) bakterilerde bulunan ekzotoksin veya endotosin gibi klasik virülans faktörleri *Brusella*'da bulunmaz ve LPS'in patojenitesi diğer bakterilerden farklıdır. Ayrıca nötrofiller tarafından öldürülmeye dirençlidir ve programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek makrofajlar ve fagositler içerisinde replike olma yeteneğindedirler (Elif Eren, 2004; Çağlar Özcanarlan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Süleyman Aslan, 2015).

Brusella, enfekte ettiği konakta hücrel ve humoral immün yanıtın oluşmasını sağlar. Granülomlar hücrel immüniteye karşı gelişen klasik patolojik yanıttır. Türe bağlı olarak granülom cevabı değişiklik göstermektedir (Çağlar Özcanarlan, 2011; Süleyman Aslan, 2015). Humoral antikorlar *Brusella* enfeksiyonlarına karşı koruyucudur. Fakat hücrel immün sistem iyileşmede büyük rol oynamaktadır (Çağlar Özcanarlan, 2011).

Akut enfeksiyonda birinci haftada IgM sınıfı antikor yanıtı oluşur ve yükselir. Hastalığın erken safhasında IgA antikorlarında artış gözlemlenir. İlerleyen dönemde bu antikorlarda azalma görülür. Hastalığın ikinci haftasında IgG sınıfı antikorlarda artış

izlenir. Tedavi edilmeyen olgularda IgG antikorları en az 1 yıl süre ile yüksek kalabilmektedir. IgG antikorları tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi başlangıcından 6 aylık süre zarfında kaybolurlar yada minimum seviyeye inerler. IgG antikorları IgM antikorlarına göre daha hızlı düşmekte ve bu antikorların titresindeki hızlı düşüşün, tedaviye yanıtın bir göstergesi olduğu tahmin edilmektedir. Bazı olgularda aktif enfeksiyon olmaksızın IgM antikorları aylarca yüksek seviyede ve yıllarca düşük titrede pozitif olabilir. Bunun yanında IgA ve IgG antikorlarının 6 aydan uzun bir süre yüksek kalması kronik enfeksiyon veya relaps göstergesidir (*Çağlar Özcanarşlan, 2011; Süleyman Aslan, 2015*).

2.8 Klinik

Brusellozun klinik bulguları arasında ateş (sıklıkla ondülan), huzursuzluk, baş ağrısı, bel ağrısı terleme, sırt ağrısı, kas ağrısı ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan bulgular yer alır (*Kaya, 2006, s. 227-230; Halim Kaysadu, 2013; İrvem ve diğerleri, 2015, s. 181-187*). Hastalık akut veya sinsi bir şekilde gelişebilir. Genellikle etkenin alınmasından 2-4 hafta içerisinde hastalık gelişmektedir. Hastalarda ayrıca kötü kokulu terleme, ağız kokusu ve depresyon, bildirilen şikayetler arasındadır (*Halim Kaysadu, 2013*). Bruselloz sırasında, kas-iskelet (sakroileit, spondilit, periferik artrit, psoas apsesi), gastrointestinal sistem (kolit, ileit, kolesistit, pankreatit, spontan bakteriyel peritonit), deri (eritema nodozum, papül, raş, ülser, peteşi, purpura ve kütanöz vaskülit) hematolojik (anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni), kardiyovasküler sistem (endokardit, ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, miyokardit, perikardit), genito-üriner sistem (epididimo-orşit), santral sinir sistemi (meninjit, ensefalit, psikoz) ve solunum sistemi (bronşit, bronkopnomoni, tek yada multipl nodüller, akciğer apsesi, plöral efüzyon, hilerlenfadenopati) tutulumuna bağlı olarak bazı muayene bulguları olabilmekte ve çok çeşitli komplikasyonların gelişebildiği bilinmektedir (*Kaya, 2006, s. 227-230; İrvem ve diğerleri, 2015, s. 181-187*). Hastalık sınıflandırılması hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) veya kronik (>1 yıl) olabilmektedir. Tedavi sonrası hastaların %5'lik bir kısmında

1 yıla kadar hastalık etkeninin granülomlar, fagositler ve süpüratif odaklarda yaşaması nedeniyle relaps görülebilir (Kaya, 2006, s. 227-230; *Gülüstan Altay*, 2008).

Anemi, lökopeni, lenfomonositoz, pansitopeni ve trombositopeni şeklinde hematolojik bozukluklar rutin laboratuvar incelemelerinde sıklıkla gözlenmektedir. (*Gülüstan Altay*, 2008). Bruselloz hastalarının üçte birinde lökopeni görülürken lökositoz görülmemektedir. Akut dönemde tedavi almayan vakalar subakut döneme geçebilir. Bu hastalarda dalgalı ateşle birlikte diğer semptomlar da görülebilir. Kronik seyreden olgularda 4 tip klinik vardır. Bunlar sinsi başlangıç, akut hastalığı takip eden relapslar, lokalize hastalık ve tedaviye yanıt vermeyen kalıcı hastalık şeklindedir. %85 olguda ise hastalık asemptomatik olarak ilerlemektedir (Kaya, 2006, s. 227-230). Kronik bruselloz olgularında dalak, karaciğer ve kemikte kalıcı enfeksiyon görülür (*Halim Kaysadu*, 2013).

Bruselloz, bulaşma yollarından biri olan inhalasyon ile nadir de olsa akciğerlerde tutulum yapıp sistemik enfeksiyona neden olmaktadır. Etken, inhalasyon yolu ile alınmamış olsa bile *Brusella* bakterileri bakteriyemi sonucunda akciğerlere ulaşarak solunum sistemi bulgularına neden olabilmektedir. Olguların %15-25'sinde görülen solunum sistemi bulguları akut veya kronik olabilmektedir (*Peker ve diğerleri*, 2010, s. 57-59).

Bruselloza enfeksiyonunda görülen tutulum ve komplikasyonlar ile seyreden 46 olgunun incelendiği bir çalışmanın klinik tablolar ve hastaların başlıca şikayetleri Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3: Olgularda tutulan sistem ve organlar ile semptomların dağılımı (*Turunç ve diğerleri*, 2014, s. 829-839).

Organ/Sistemler	Atipik Tutulum ve/veya Komplikasyonlar	Olgu Sayısı	Başvuru Sırasındaki Yakınmaları
Kas-İskelet Sistemi	Servikal spondilodiskit	3	Boyun ağrısı
	Servikal+torakal spondilodiskit	1	Boyun ve sırt ağrısı
	Sternoklavikuler osteomyelit ve apse	1	Sternumda şişlik ve ağrı
	Tendinit, Tenosinovit	4	Omuzda ağrı, şişlik, ateş
	Psoas absesi	3	Karın ağrısı, ateş
	Diz protezi enfeksiyonu	1	Dizde şişlik, kızamıklık, ağrı
Kardiyovasküler Sistem	Natif aort ve mitral kapaklarda endokardit	1	Ateş, nefes darlığı
	Aort kapak replasmanlı olguda nativ mitral kapak endokarditi	1	Ateş ve göğüs ağrısı
Hematolojik Sistem	Disemine intravasküler koagülasyon	1	Diş eti ve burun kanaması
	Orak hücre anemili olgularda ağrılı krize yol açma	3	Ateş, yaygın ve şiddetli kemik ağrısı
Sinir Sistemi	Transversmyelit	1	Yürüyememe, idrar yapamama
	Miller Fisher Sendromu	1	Çift görme, yürüyememe
	Serebellar apse	1	Dengesiz yürüme, baş dönmesi
	Progressif spastik paraparezi	1	Bacaklarda iğnelenme hissi
	Optik nörit ve abduzens sinir felci	1	Bulanık ve çift görme
	Oftalmoparezi, papillit, premakular hemoraji, endokardit	1	Görme kaybı, baş ağrısı, ateş
	Supranükleer oftalmopleji	1	Çift görme, içe bakış kısıtlılığı
Genitoüriner Sistem	İdrar yolu enfeksiyonu	2	İdrar yaparken yanma
	Overde apse	2	Karın ağrısı
	Testiküler apse	1	Testiste şişlik
Cilt ve Mukoza	Makülopapüler eripsiyon	2	Tüm vücutta döküntü
	Eritema nodozum	2	Bacaklarda ağrılı şişlikler
	Psöriyiform lezyon	1	Diz kapağında kabuklanma
	Palmar eritem	1	Avuç içinde kızamıklık ve ağrı
	Molar erüpsiyon	1	Yanak mukozasında hiperemi
	Palmar egzema	1	Avuç içinde kızamıklık, kaşıntı
Seröz Yapılar	Plevrit+peritonit	1	Karın ağrısı, öksürük
	Orşit+septal peritonit	1	Karın ağrısı, ateş
	Pnömoni ve plevral effüzyon	1	Nefes darlığı, öksürük
Diğer	Seronegatif bruselloz	2	Ateş
	Febril nötropeni etkeni olma	1	Ateş
	Dalak absesi	1	Ateş
Toplam		46	

2.9 Tanı

Bruselloz tanısı temel olarak bakteri ile karşılaşma hikayesi, klinik semptomlar, laboratuvar verileri, radyolojik bulgulara dayanmaktadır (*Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). Enfeksiyonda kesin tanı mikroorganizmanın kan, kemik iliği, çeşitli vücut sıvıları ve dokulardan izolasyonu ile konur. İncelenen örneklerin başında kan ve kemik iliği gelmektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS), eklem, periton ve perikard sıvıları, dalak ve karaciğer biyopsileri ve idrar örnekleri daha az sıklıkla kullanılmaktadır (*Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Gülistan Altay, 2008; Kara ve diğerleri, 2013, s. 23-25*). Serum örneği serolojik çalışmalarda en sık kullanılan örnek türüdür (*Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008*). Hastalarda her zaman karakteristik semptom ve bulguların olmaması; klinik olarak akut, subakut, kronik ve lokalize formlarının olmaması nedeniyle, tanı konulmasında zorluklar görülmektedir (*Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Gültekin ve diğerleri, 2012, s. 142-147*).

Rutin laboratuvar incelemelerinde; sıklıkla lökopeni, lenfomonositoz, anemi, pansitopeni, trombositopeni ve yaygın intravasküler koagülasyon gibi hematolojik bozukluklar gözlenmektedir. Lökositoz komplikasyon olduğu durumlarda görülebilir. Karaciğer testlerinde, karaciğer yerleşiminden dolayı yükseklik saptanabilir (*Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). Sedimentasyon testleri yüksek tanısal değere sahip olmamakla birlikte kronik bruselloz olgularında orta dereceli olarak artar (*Gülistan Altay, 2008*). Hastalığın süresine, etkenin türüne ve dolaşımdaki miktarına, kullanılan yöntem, inkübasyon süresinin uzunluğuna ve hastanın daha önce antibiyotik tedavisi alıp almamasına bağlı olarak etkenin izolasyonu değişkenlik gösterir. Bruselloz tanısında kültür altın standarttır ve izolasyon gerçekleştiği zaman kesin tanı koydurur. Fakat bakteriyi üretmek için uzun sürenin gerekmesi, üretme oranlarının %15-70 arasında değişkenlik göstermesi, kültür ile yapılan çalışmaların bulaş açısından risk taşıması ve kan kültürü yapılabilmesinin her zaman mümkün olmaması nedeniyle serolojik tanı sıklıkla tercih edilmektedir. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, kısa zamanda

sonuç veren, kolay ve ucuz birçok serolojik yöntem bruselloz tanısında kullanılmaktadır. Serolojik yöntemler antikor yanıtının gösterilmesine dayanmaktadır (*Gültekin ve diğerleri*, 2012, s. 142-147; *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [THSK]*, 2015 <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Brusellozun tanısındaki iki önemli kriterden biri, klinik örnekten *Brusella spp.* izolasyonu (kültür, moleküler yöntemler); diğeri ise daha sık tercih edilen, klinik bulgular eşliğinde serumda etkene özgül yüksek titrede antikor varlığının tespiti (serolojik yöntemler) ve serokonversiyonun gösterilmesidir (*İrvem ve diğerleri*, 2015, s. 181-187)

2.9.1 Direk Tanı Testleri

Bruselloz etkeni olan suşun kültürden izolasyonu, antijenlerin veya nükleer materyallerinin moleküler tekniklerle gösterilmesi temeline dayanmaktadır (*Elif Eren*, 2004; *Gülistan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012).

2.9.1.1. Kültür

Mikroorganizmanın izolasyonu için altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültür için katı besiyerleri tercih edilmekte fakat sıvı besiyerleri de izolasyon için kullanılmaktadır. 48 saatlik inkübasyon sonunda nonhemolitik, renksiz, şebnem tanesine benzer nokta şeklinde 1-2 mm çapında S tipi koloniler üremektedir (*Elif Eren*, 2004; *Gülistan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012). En sık olarak kan ve kemik iliği örnekleri izolasyon için kullanılsa da, karaciğer ve dalak biyopsi materyalleri, abse, eklem sıvısı, BOS örneklerinden de etken izole edilebilmektedir (*Pınar Etiz*, 2012). Şüpheli numuneler 2 saat içinde kültüre alınmalı, alınmayacaksa 2-8°C veya -20°C'de saklanmalıdır (*Gülistan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012). Ekimler çift olacak şekilde yapılmalı ve biri normal atmosferde diğeri ise %10 CO₂'li ortamda bırakılmalıdır (*Ustaçelebi*, 1999, s. 571-576; *Hakkı Bilgehan*, 2009; *Gülistan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*,

2012; *Orbay Sayı*, 2013). *Brusella* bakterileri %5 koyun kanlı agar, çikolata agar, *Brusella* K vitaminli agar, patates agar, serumlu dekstroz agar, gliserol dekstroz agar, triptoz agar, triptiksaz soy agarda üreyebilmektedir (*Ustaçelebi*, 1999, s. 571-576; *Hakkı Bilgehan*, 2009; *Gülistan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012; *Orbay Sayı*, 2013). *Brusella* dışındaki bakterilerin üremesi için antibiyotik eklenerek seçici besiyeri haline getirilebilirler (*Hakkı Bilgehan*, 2009; *Elif Eren*, 2004). Otomatize kan kültür sistemleri (BACTEC (Becon Dickinson)), BACT/ALERT (Bio-Merieux) ile bakteri izolasyonu kolayca yapılabilir (Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012). Kan kültürleri sıvı ve bifazik (Castaneda) ortamlarda yapılabilir. Lizis konsantrasyon yöntemi ile bakteri izolasyon süresi kısaltılabilir. Bu yöntemin Castaneda yöntemine göre %20 daha başarılı olduğu belirtilmektedir (Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012).

2.9.2 İndirekt Tanı Testleri (Serolojik Testler)

Serolojik yöntemler hastalık etkeni olan mikroorganizmanın veya bu mikroorganizmanın antijenlerine organizmanın verdiği bağışık yanıt sonucu meydana gelen antikor ve otoantikorların serolojik olarak belirlenmesi, organizmada antijenlere karşı meydana gelen aşırı duyarlılığın (alerji) ‘deri testleri’ ile araştırılması ile yapılan tanı testleridir. Bu testlerde çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir (*Elif Eren*, 2004; *Gülistan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012).

2.9.2.1. Rose Bengal Testi (RBT)

Bu deney *B. abortus*’un S99 suşundan hazırlanmakta ve Rose-Bengal boyası ile boyanmakta ve tamponlu tuzlu suda bulundan yoğun *Brusella* antijeni kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Halim Kaysadu, 2013). Bu test en hızlı ve duyarlı tarama testi olmakla birlikte endemik bölgede bulunan tüm ateşli hastalara uygulanmalıdır (Gülistan Altay, 2008; Çağlar

Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012). Bu test için pH 3.6-3.7'ye ayarlanır ve bir lam üzerine aynı oranda antijen ve hasta serumu damlatılarak 3-4 dk. karıştırılır. Bu süre içinde *Brusella* antijeninin antikorlar ile aglütinasyonu sonucu test pozitif olarak değerlendirilir (Halim Kaysadu, 2013; Orbay Sayı, 2013). *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*) O:9 suşuyla çapraz reaksiyon verebilir (Gülüstan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011). Rose Bengal pozitif sonuçlar, Wright testi adı verilen, aglütinan antikorların (IgG, IgM) toplam miktarını ölçen STA testi ile doğrulanıp, titrelendirilir (Halim Kaysadu, 2013; Gündem ve Kalem, 2015, s. 46-51). Akut bruselloz enfeksiyonlarında STA testi yapıldığı zaman 1/160 ve üzeri titreler elde edilmekte ve 1/160 sınır değer olarak kabul edilmektedir (Gündem ve Kalem, 2015, s. 46-51). Testin duyarlılığı çok yüksek (%99) fakat özgüllüğü düşüktür. Uygulaması kolay olduğundan, kısıtlı imkanları olan küçük laboratuvarlar için uygun bir testtir. Fakat DSÖ tarafından hazırlanan klavuzlarda RBT sonuçlarının diğer testlerle doğrulanması tavsiye edilmektedir. Özellikle bruselloz enfeksiyonunun endemik olduğu yerlerde, hastalıkla tekrar karşılaşma durumlarında veya yeni geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olan bireylerde tanıda tek başına kullanılmaması önerilmektedir (Yula ve diğerleri, 2015, s. 179-184).

2.9.2.2. Tüp Aglütinasyon Testleri

Serum tüp aglütinasyon (STA) testi bruselloz tanısında kullanılan standart serolojik testtir. Bu testin temeli *B. abortus* S99 veya *B. abortus* 1119 kökenlerinin kolonilerinden alınan bakterilerin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonundan elde edilen antijenin, hasta serumunun ardışık dilüsyonları ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır (Çağlar Özcanarslan, 2011). Bu testle IgG ve IgM ayırımı yapılamadığından, test sonucu pozitif bulunduğunda, akut enfeksiyon tanısı için 2-mercaptoethanol (ME) tüp aglütinasyon testi veya Enzyme-Linked Immuno Sorbant Assay (ELISA) yöntemine başvurulmalıdır (Elif Eren, 2004; Gülüstan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012; THSK, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Bu antijen, LPS'ye benzediğinden

dolayı *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis*'e karşı oluşmuş antikorlar tarafından aglütine edilir. Titrenin 1:160'den fazla olması ve 1-2 hafta sonra titrenin belirgin bir şekilde artması tanı için anlamlı olarak kabul edilmektedir. Üç haftalık bir hastalık süresinden sonra, hastaların %97'sinden fazlasında enfeksiyon serolojik olarak saptanabilir (Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012). Diğer proteinlerle çapraz reaksiyon verdiği için spesifite değeri düşüktür (Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011). Antibiyotik tedavisine karşın olguların STA testi titrasyonları 2 yıla kadar yüksek kalabilmektedir (Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012). Brusellozda 3 farklı klinik tablo bulunmaktadır: akut (ilk 2 ay), subakut (2-12 ay) ve kronik (> 12 ay). Hastalık asemptomatik, subklinik ve fokal, relaps şeklinde, re-enfeksiyon veya komplikasyonlu olabilmektedir. 2-merkaptotanol (2-ME) testi hastalığın akut ve kronik (IgM ve IgG) ayırımını yapmakta kullanılan test olarak tercih edilmektedir. Wright testi pozitif bulunduğu zaman, enfeksiyonun aktif veya non-aktif ayırımını yapabilmek için 2-ME testine başvurulmaktadır (Ustaçelebi, 1999, s. 571-576; Pabuccuoglu ve diğerleri, 2011, s. 272-276; Bagheri ve diğerleri, 2012, s. 1-4).

2.9.2.3. Coombs testi

Klinik belirtiler varlığında aglütinasyon deneyleri olumsuz olabilmektedir. Bu deneylerin olumsuz olmasına, antikorların antijenlerle bağlanmasına rağmen aglütinasyon reaksiyonunu engelleyen mekanizmaların varlığı neden olmaktadır. Blokan antikorlar olarak isimlendirilen bu immünoglobulinler varlığında antijen-antikor birleşmesi olmakta fakat aglütinasyon gerçekleşmemektedir (Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013; Gündem ve Kalem, 2015, s. 46-51; THSK, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Ön tanısı ve kliniği bruselloz ile uyumlu olgularda Wright testi negatif bulunması halinde anti-insan serumu içeren Coombs testi önerilmektedir (Bagheri ve diğerleri, 2012, s. 1-4). Antikor varlığını ortaya çıkarmak için Coombs serumu (antihuman globulin) kullanılmaktadır (Çağlar Özcanarslan, 2011). Antikorlar

arası köprüler bu reaktifin ortama eklenmesiyle kurulmakta ve seropozitiflik ortaya çıkmaktadır. Bu test negatif sonuç alınan veya düşük titrede antikor içeren kronik olgularda önem teşkil etmektedir. Bu test, yüksek titreli serumlarda, hastalığın erken ve geç dönemlerinde yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (prezon olayı) (*Gülüstan Altay*, 2008, *Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013; *Orbay Sayı*, 2013).

2.9.2.4. ELISA ve Radioimmunoassay (RIA)

ELISA testi spesifik, yüksek duyarlılığı bulunan hızlı bir testdir (*Elif Eren*, 2004; *Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013). *Brusella* spesifik IgA, IgG ve IgM antikorlarını kan ve BOS örneklerinde tanımlayarak sınıf ve titre tayini yapmaktadır (*Elif Eren*, 2004; *Gülüstan Altay*, 2008). Bruselloz tanısı için en hassas ve en hızlı testlerden biridir (*Elif Eren*, 2004). Hem hastalığın tanısında ve evrenlenmesinde, hem de takibinde oldukça yararlıdır. Özellikle nörobruselloz şüphesi olan hastaların BOS incelemesinde tanıya yardımcı bir testtir. (*Çağlar Özcanarslan*, 2011; *THSK*, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Bu testte yalancı pozitiflik *B. abortus* lipopolisakkariti ile bovin IgM'lerin nonspesifik bağlanması sonucu meydana çıkar. RIA testi radyoaktif madde ile işaretlenmiş antikorlar ile hasta serumunda antijen veya antikor aranması esasına dayanmakla birlikte kompleks, radyasyon tehlikesi bulunan, zahmetli bir test olması nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır. Sensitivitesi yüksek olan bu testte blokan antikorlarla ilgili problemler önlenmiştir (*Elif Eren*, 2004; *Gülüstan Altay*, 2008; *Çağlar Özcanarslan*, 2011).

2.9.2.5. Lam Aglütinasyon Testi (Spot Test)

Bu test tam kan örneği ile çalışılmaktadır. Kitle taramalarında ön test olarak kullanılan bu test yoğun *Brusella* bakteri süspansiyonundan özel olarak hazırlanmış antijenin üzerine parmak ucundan alınan tam kanın damlatılarak pozitif olgularda

agglütinasyon oluşturmaya gerçekleştirilir (*Ustaçelebi*, 1999, s. 571-576; *Elif Eren*, 2004; *Orbay Sayı*, 2013). Sonuçlar, tp aggltınasyon deneyi ile onaylanmalıdır (*ağlar zcanarlan*, 2011).

2.9.2.6. Mikroaggltınasyon testi

Bu test daha az antijen ve daha kısa inkübasyon zamanına sahip bir testtir (*Gülüstan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013; *Orbay Sayı*, 2013).

2.9.2.7. Brusella dipstick testi

Bu test *Brusella* IgM antikorlarının araştırılması için kullanılmaktadır (*Gülüstan Altay*, 2008, *Pınar Etiz*, 2012). Kırsal kesimlerde ve uygun laboratuvar şartları olmayan yerlerde hızlı tanı testi olarak kullanılmaktadır (*ağlar zcanarlan*, 2011; *Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013).

2.9.2.8. Floresan Polarizasyon Deneyi (FPD)

Hayvanlarda brucelloz tanısı için geliştirilen bu test domuz, koyun, keçi, sığır ve bizon gibi hayvanların serolojik tanısında kullanılmaktadır. Az miktarda çözelti içindeki Flokrom işaretili çözünür antijen ile antikoruyla kompleks oluşturmuş antijen molekülü arasındaki rotasyonel farklılıklara dayanmaktadır (*Elif Eren*, 2004; *Gülüstan Altay*, 2008; *ağlar zcanarlan*, 2011; *Pınar Etiz*, 2012).

2.9.2.9. Immunfloresan test (IFT)

Farklı antikor sınıflarını saptamak için kullanılmaktadır (*Pınar Etiz*, 2012, *Gülüstan Altay*, 2008; *ağlar zcanarlan*, 2011).

2.9.2.10. Deri testleri

Tamamlayıcı test olarak kullanılan bu testler geviş getiren hayvanlarda sıklıkla kullanılmaktadır (*Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013*). En sık kullanılan deri testi “Brucallergen” testidir. Bu test nükleoprotein kompleksidir. Deri içerisine enjekte edildikten 24 saat içerisinde enjeksiyon yerinde ödem, kızarıklık, şişme ve endurasyon oluşması *Brusella* bakterilerine karşı kişinin aşırı duyarlı olduğunu göstermektedir (*Ustaçelebi, 1999, s.571-576; Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013*).

2.9.2.11. Kompleman Fiksasyon Testi

Kompleman sistemin antijen-antikor kompleksine bağlanma ve onları lizis etme özelliğine dayanarak yapılan bu test spesifik ve sensitif konvansiyonel serolojik bir testtir (*Gülistan Altay, 2008, Pınar Etiz, 2012*). Bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmekle birlikte kompleman gibi kararsız reaktiflerin kullanılması, antikomplementer aktivitenin ortaya çıkması, hastalığın başlangıç dönemlerinde komplement fiksasyonuna yanıtın tespit edilememesi ve teknik gereksinimler ihtiyacı gibi dezavantajları mevcuttur. STA testi sonuçlarının yetersiz olduğu veya negatif bulunduğu inkübasyon döneminde, geç kronik safha veya aşılmalarda kullanılan önemli bir tanı yöntemidir (*Elif Eren, 2004; Gülistan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013*).

2.9.2.12. Brucellacapt

Coombs testi, zaman alıcı olması ve deneyimli teknik personel gerektirmesinden dolayı mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılmamaktadır (*Çağlar*

Özcanarslan, 2011). Bunun yerine son zamanlarda total antikor tespitinde blokan antikor varlığını hiç engellemeyen ve daha pratik olan Brucellacapt testi tercih edilmektedir. İmmunocapture-aglütinasyon temeline dayanan bu teknik kuyucuklarda gerçekleşen Coombs'lu *Brusella* aglütinasyon testidir (Elif Eren, 2004; Pınar Etiz, 2012). Ayrıca Coombs ve STAT yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Gündem ve Kalem, 2015, s. 46-51; Yula ve diğerleri, 2015, s. 179-184).

2.9.3 Moleküler Testler

2.9.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Bruselloz tanısında kültür ve seroloji testlerinden daha duyarlı olmakla birlikte yüksek özgüllük göstermektedir. Hızlı tanı amacıyla kullanılabilir (Elif Eren, 2004; Gülüstan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011). Tanı yanında epidemiyolojik ve tiplendirme çalışmalarında da kullanılabilir (Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012). Tedavi sonrası relapslarda ve komplikasyonu olan hastalarda sensitivite ve spesifitesi yüksektir (Gülüstan Altay, 2008; Çağlar Özcanarslan, 2011).

2.9.3.2. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

RFLP moleküler testi türe özel olup genusun üyelerini ayırmada kullanılır (Gülüstan Altay, 2008, Çağlar Özcanarslan, 2011; Pınar Etiz, 2012).

2.10. Tedavi

Brusella enfeksiyonlarında hastanın önceden antibiyotik kullanmış olması, etkenin zor üreme özelliği göstermesi ve kandaki bakteri sayısının düşük olması gibi nedenlerden dolayı etkeni kültürden izole etmek her zaman mümkün olmamaktadır. *Brusella* cinsi bakterilerin antimikrobiyal maddelere karşı direnç geliştirme olasılığının

düşük olduğu ve *in-vitro* dirence bağlı klinik başarısızlığın ender olduğu da ifade edildiği için, bu bakterilere çoğu kez antibiyogram uygulanmamaktadır. Ancak bazı araştırmacılar bu görüşü desteklemeyip, izole edilen *Brusella* türlerine mutlaka antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gerektiğini bildirmektedir. Antimikrobiyal tedavi sonrası brusellozda semptomlar ortadan kalkar, hastalık süresi kısalmış ve hayati tehlikesi bulunan komplikasyonların gelişmesi ve tekrarı önlenir (*Gülüstan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). *Brusella* türleri granülom oluşturmaları, intrasellüler yaşaması ve mikroabseler yapması tedavide güçlük yaratmaktadır (*Pınar Etiz, 2012*). Brusellozun, pek çok etkili antimikrobiyal maddeye rağmen halen sorun olmaya devam etmesinin antimikrobiyal maddelerin kısmen RES hücreleri içinde yaşayan bu bakterilere etki göstermemesinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (*Elif Eren, 2004; Gülüstan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). Hücre içinde yaşadıklarından ve nereye gizlendiklerinin bilinmemesinden dolayı birden fazla antibiyotik uzun süre (en az 6 hafta) kullanılması gerekmektedir. Kısa süreli tedaviler relaps riskini artırmaktadır (*Elif Eren, 2004*). Yapılan bir çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen 28 *Brusella* cinsi bakterinin hepsinin *B. melitensis* olduğu ve Tetrasiklin, Trimetoprim/Sülfametaksazol (TMP/SMZ), Siprofloksasin, Seftriakson ve Sefotaksim antibiyotiklerine %100 duyarlı saptandığı görülmüştür. Çoğu araştırma sonuçlarına göre *Brusella* türlerinde TMP/SMZ direnci gözlenmemiştir (*Bakıcı ve diğerleri, 2001, s. 131-134; Eşel ve diğerleri, 2004, s. 196-199*).

Bruselloz tedavisindeki temel amaç, hastanın semptomlarının ve komplikasyonlarının azaltılması, istirahatının sağlanması, ağrılarının giderilmesi, intrasellüler etkili kombine antibiyotik tedavisi uygulanması ve relapsların önlenmesidir. *In vitro* olarak *Brusella* türlerine karşı etkili olan ve sıklıkla tercih edilen antibiyotikler; florokinolonlar, rifampisin, tetrasiklinler ve TMP/SMZ'dir. Eritromisin, kloramfenikol, penisilinler ve I. ve II. Kuşak sefalosporinler *in vitro* tedavide başarılı olmalarına rağmen *in vivo* tedavide başarısız oldukları için tedavide tercih edilmemelidirler (*Pınar Etiz, 2012*).

Brusellozda tedavi, DSÖ'nün de önerdiği ikili ve bazı durumlarda üçlü antibiyoterapi uygulanması şeklindedir (*Kaya, 2006, s. 227-230*). Bakterilerin

intrase   ler olarak    alabilmesi, hızlı direnç gelişimi ve relapslar görülmesi nedeniyle başarısızlık oranı yüksek olduğundan önerilmemektedir (*Elif Eren, 2004; Gülüstan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). Tedavi uygulamasının seçimi ve antimikrobiyal tedavinin süresi hastalığın etkenine, hastanın ya  , alerji, bağışıklı, gebelik gibi şartlara bağlı olarak değişir (*Gülüstan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). Tedavinin başarılı olması için kullanılan antibiyotiğin intralizozomal düşük pH'de inaktif olmaması, mutlaka makrofajlar içerisine girebilmesi ve bakterisid etkili olması gerekmektedir (*Gülüstan Altay, 2008; Pınar Etiz, 2012*). Bruselloz tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda sıralanmaktadır.

2.10.1 Tetrasiklinler

Bruselloz tedavisinde karşı ilk tercih edilen ilaç olan tetrasiklinler *Brusella* türüne karşı *in vitro* etkiye sahip, aktiviteleri yüksek, Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (M  K) değerlerinin düşük, çok iyi intrase   ler penetrasyona sahip ilaçlardır. Bakteriyostatik etkiye sahip olan bu antibiyotikler bakteride ribozomal 30S alt ünitesine reversibl olarak ba  lanır ve böylece aminoaçil-tRNA'nın mRNA-ribozom kompleksine ba  lanması engellenir. Bu nedenle uzayan peptid zincirine yeni aminoasit eklenemediği için protein sentezi durur (*Gülüstan Altay, 2008; Halim Kaysadu, 2013*). Doksisisiklin, günde iki doz kullanım kolaylığı, kan-beyin bariyerini en iyi geçen tetrasiklin grubu olması, ya  da en fazla      nen yapıda olması ve lökositler içine daha fazla nüfuz edebilmesi nedeniyle tercih edilmektedirler. Dişlerde kalıcı lekelere sebep olması nedeniyle 8 ya  ından küçük çocuklarda ve hamilelerde kullanılmazlar (*Gülüstan Altay, 2008;   a  lar   zcanarlan, 2011; Pınar Etiz, 2012; Halim Kaysadu, 2013*). Bruselloz tedavisinde DS   verilerine göre standart olarak en az 6 hafta süre ile oral olarak her 6 saatte bir 500 mg Tetrasiklin   nerilmektedir. Son zamanlarda bir Tetrasiklin analoğu olan Doksisisiklin (oral olarak her 12 saatte bir 100 mg) kullanılmakta fakat Tetrasikline göre daha çok yan etkisi bulunmaktadır. Tek başına Tetrasiklin veya Doksisisiklin tedavisinde %10-20 oranında relaps gelişim riski bulunduğundan, bu

antibiyotiklere ek olarak 2-3 hafta boyunca bir aminoglikozid tercih edilmelidir. Streptomisin (1 g/gün intramusküler) 2-3 hafta boyunca Tetrasiklin veya Doksisiklin ile kombine olarak kullanılabilecek aminoglikozittir. Yine aminoglikozidlerden Gentamisin *Brusella spp.*'ye karşı Streptomisin'den daha fazla etkili olarak bulunmuş, fakat Streptomisin'e oranla daha fazla yan etkiye sahiptir (World Health Organisation [WHO], 2006, <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>).

2.10.2 Aminoglikozitler

Aminoglikozitler protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler (*Gülüstan Altay*, 2008). Bakteriyel 30S subunitte bağlanarak protein sentezini inhibe ederek mRNA translasyonunu engellerler ve hücre ölümüne neden olurlar. *Brusella* bakterilerine karşı orta dereceli etkiye sahiptirler (*Halim Kaysadu*, 2013). Streptomisin üzerinde en fazla çalışma yapılan aminoglikozittir. Direnç oranı düşüktür ve bakterisidal etkiye sahiptir. Streptomisin 2 haftadan uzun kullanımda relaps oranını azaltmadığı ve işitme kaybı riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan araştırmalarda aminoglikozitlerin diğer ilaçlarla kombinasyonunda aminoglikozit kullanım süresinin kısaltılmasıyla yan etkilerinin ve fiyatının azaltıldığını bildirilmiştir (*Gülüstan Altay*, 2008; *Pınar Etiz*, 2012).

2.10.3 Trimetoprim/Sulfametoksazol (TMP-SMZ)

Sülfanomidler ve TMP sırası ile dihidrofolat enzimini ve dihidrofolat redüktazı inhibe ederek folat metabolizmasındaki bakteriyel DNA sentezini engellerler (*Halim Kaysadu*, 2013). *Brusella* türü bakteriler için bakterisidal etkiye sahip olan bu ilaç tetrasiklini tolere edemeyen kişilerde, 8 yaş altı çocuklarda ve hamilelerde (son trimester hariç) kullanılmaktadır. Tek başına kullanıldığı zaman %40-50'yi bulan relapslar görülmesi nedeniyle Doksisiklin, Rifampisin veya Streptomisin ile kombine olarak kullanılması gerekmektedir (WHO, 2006,

<http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>, *Gülüstan Altay*, 2008, *Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013)

2.10.4 Rifampisin

Rifampisin etkisini DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek göstermektedir (*Gülüstan Altay*, 2008; *Halim Kaysadu*, 2013). Rifampisinler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler içerisine çok iyi penetre olarak intraselüler ortamda bakterisidal etki göstermektedir. Relaps riski yüksek olduğundan ve tek başına kullanıldığında %2-10 arasında başarısızlık riski olduğundan doksisisilin veya TMP-SMZ ile kombine edilerek kullanılmaktadır. İlaç çocuk ve hamilelerde kullanılabilmektedir (*Gülüstan Altay*, 2008, *Pınar Etiz*, 2012; *Halim Kaysadu*, 2013)

2.10.5 Fluorokinolonlar

Florokinolonlar, *Brusella* türlerine karşı yüksek aktivite gösteren, oral kullanım ile iyi absorbe olan antibiyotiklerdir. (WHO, 2006, <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>). Son yıllarda Bruselloz tedavisinde tercih edilen fluorokinolonlar DNA girazı inhibe ederek etki gösterirler (*Gülüstan Altay*, 2008; *Halim Kaysadu*, 2013). Fluorokinolonlar yüksek doku konsantrasyonuna ulaşarak hücre içi penetrasyon yaparlar. Makrofajlar içine kolayca girebilmektedirler. Bakterisidal etkilidirler (*Halim Kaysadu*, 2013). *In vitro* çalışmalarda *Brusella* bakterilerine karşı etkili olmalarına karşın monoterapide yüksek oranda relapslara neden olduklarından bruselloz tedavisinde Doksisisiklin veya Rifampisin ile birlikte kullanımı önerilmektedir (WHO, 2006, <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>; *Gülüstan Altay*, 2008; *Çağlar Özcanarslan*, 2011; *Pınar Etiz*, 2012).

2.11. Korunma ve Kontrol

İnsan brucellozundan korunmak için evcil hayvanlarda hastalığın kontrolü ve eliminasyonu gereklidir. Hayvanlar için aşı bulunsada bu aşılar insanlar için patojenik olup insanlarda brucelloza neden olduğu için kullanılmamaktadır. *B. suis* ve *B. canis* için geliştirilmiş aşı yoktur. İnsanlar için güvenli ve etkili bir aşı bulunmamakta fakat *Brusella* türleri biyolojik silah olarak kullanılabileceğinden insanlar için aşı geliştirilmesine kesinlikle ihtiyaç duyulmaktadır (Çağlar Özcanarlan, 2011; Pınar Etiz, 2012).

Bulaşın önlenmesi için süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek kullanılması veya sütlerin yeterince kaynatıldıktan sonra tüketilmesi gerekmektedir. Özellikle kırsal kesimde yaşayan halkın bilinçlendirilmesinin yanında, çiğ süten peynir ve tereyağı yapımının önlenmesi gerekmektedir (Ustaçelebi, 1999, s.571-576; Elif Eren, 2004; Çağlar Özcanarlan, 2011). *Brusella* enfeksiyonunun temas yoluyla bulaşını önlemek amacı ile mezbaha işçileri, veterinerler ve hayvan bakıcıları gibi çalışanların hayvan atıkları ile temas etmemeleri ve eldiven kullanmaları önerilmektedir. Laboratuvar kaynaklı bulaşın engellenmesinde ise enfekte materyalle temas durumunda mutlaka eldiven, maske, gözlük ve önlük kullanılmalı; kültür plakları kesinlikle koklanmamalıdır (Ustaçelebi, 1999, s.571-576; Elif Eren, 2004; Çağlar Özcanarlan, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Bilgileri

Bu çalışmada, grupların ülkede nüfusa göre dağılımları araştırıldı ve her bölgeyi (Lefkoşa, Girne, Güzelyurt, Gazimagosa ve İskele) yansıtacak sayıda kan örnekleri toplandı. Toplanan kan örnekleri serumlarına ayrılıp -80 °C' de saklandı.

Çalışma grupları;

- I. grup: Hayvancılıkla ilişkisi olmayan halk topluluğu (n=100),
- II. grup: Büyük ve küçük baş hayvan yetiştiricileri (n=109),
- III. grup: Veteriner hekimler (n=50),
- IV. grup: Mezbaha işçileri ve canlı hayvan kesimi yapan kasaplar (n=65) olmak üzere 4 gruptan oluşturulmuştur.

3.2. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) Uygulama Yöntemi

Bu çalışmada ticari kit VIRCELL Brusella IgM ve Brusella IgG (VIRCELL, Santa Fe, GRANADA, SPAIN) kullanıldı. ELISA çalışması sırasında yıkama işlemlerinde 50 ml 20x yıkama solüsyonu (fosfat buffer, Tween-20 ve Proclin) tercih edildi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA testi uygulandı. 96 kuyucuklu her bir pleytten Brusella IgM ve Brusella IgG için ayrı ayrı 4 tane kontrol (2 cut off serum, 1 pozitif kontrol, 1 negatif control) kuyucuğu planlandı.

Çalışma sırasında Brusella IgM, 25 µl VIRCELL IgG sorbent (ref. S001) kontrol kuyucukları hariç tüm kuyucuklara eklendi. 5 µl numune ve 75 µl serum diluent, hasta kuyucuklarına konuldu. Her kuyucuğa 100 µl serum diluent eklendi ve sonra 5 µl pozitif kontrol, 5 µl cut off kontrol (iki kez çalışıldı) ve 5 µl negatif kontrol eklendi.

Brusella IgG, çalışma sırasında 5 µl numune ve 75 µl serum diluent hasta kuyucuklarına konuldu. Her kuyucuğa 100 µl serum diluent eklendi ve sonra 5 µl pozitif kontrol, 5 µl cut off kontrol (iki kez çalışıldı) ve 5 µl negatif kontrol eklendi.

Homojen bir şekilde karıştırılıp, üzeri kapatılarak $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. Üzerinden yapışkan alınıp tricontinent multiwash 3 Yıkama Cihazı kullanılarak her kuyucuk 0.3 ml yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 100 µl IgM ya da IgG konjugat solüsyonu eklendi. Pleytlerin üzeri kapatılarak $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Üzerinden yapışkan alınıp tricontinent multiwash 3 Yıkama Cihazı kullanılarak her kuyucuk 0.3 ml yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl substrat solüsyonu eklendi. Karanlık ortamda 20 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Versa max microplate reader Spektrofotometre cihazı kullanılarak 450/620 nm dalga boyunda 1 saat içerisinde sonuçlar okundu. Serum örneğinin optik dansitesinin, cut off serum ortalamasına bölünmesi ile sonuçlar hesaplandı.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda; çıkan sonuç 0-9 arası negatif, 9-11 arası şüpheli sonuç, 11'den büyük ise pozitif olarak kabul edildi.

3.3 Standart Tüp Aglütinasyon (Wright) Testi Uygulama Yöntemi

- Serum örnekleri, serum fizyolojik (SF) ve test antijeninin teste başlamadan önce oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
- Dokuz test tüpü spora yereştirildi, üzerlerine hasta numarası ve titreler yazıldı.
- İlk tüpe 0.9 ml ve diğer tüplere 0.5 ml SF konuldu.

- İlk tüpe 0.1 ml hasta serumu konuldu. Daha sonra ilk tüpten ikinci tüpe 0.5 ml aktararak karıştırıldı.
- Bu işlem yedinci tüpe kadar devam etti.
- Yedinci tüpten 0.5 ml dışarıya atıldı.
- Elde edilen dilüsyonlar 1/10 ile 1/640 arasında değişmekteydi.
- Sekizinci tüpe negatif kontrol serumu konuldu.
- Dokuzuncu tüpe sadece antijen eklendi (antijen kontrol).
- Tüplere 0.5 ml *Brusella* SAT antijeni eklendi.
- Çalkalama işlemi yapılarak serum ve antijenin karışması sağlandı.
- 37 °C’de inkübatörde veya su banyosunda 48 saat inkübe edildi.
- Değerlendirme yapıldı.

3.4. Rose Bengal Testi (RBT) Uygulama Yöntemi

- Test yapılmadan önce serum örnekleri ve Rose Bengal test antijeninin (BIOMEDICA DIAGNOSTIC) oda ısısına gelmesi beklendi.
- Beyaz zemine sahip kartın üzerine serum örneğinden, pozitif ve negatif kontrollerden 50 µl bırakıldı. Üzerine 50 µl RB antijeni damlatıldı.
- Pipet ucu ile serum ve antijenin karışması sağlandı
- Test edilecek serum örneğinden 50 µl ve eşit miktarda antijen ekenerek 3-4 dakika dairesel hareketler ile karıştırıldı.
- Kümeleşmenin olup olmadığına göre değerlendirmeler yapıldı.
- İri taneli kümeleşmelerin gözlenmesi pozitif, şeffaf renkli bir görünüm negatif olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Bulgular, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0 isimli istatistik programında değerlendirildi. İstatistiksel analizler Fisher's Ki-Kare testi kullanılarak hesaplandı. RBT, STA yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri, ELISA IgG ve/veya IgM pozitifliği gerçek kabul edilerek hesaplandı.

3.6. Etik Kurul

24.02.2017 tarihli Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurulun'dan 2017/466 karar ile onay alınmıştır (Ek-1).

4. BULGULAR

Çalışmamızda, brucelloz tanısı için uygulanan test sonuçlarının yaş grupları, cinsiyet ve meslek gruplarına göre dağılımları Tablo 4.1.'de yer almaktadır.

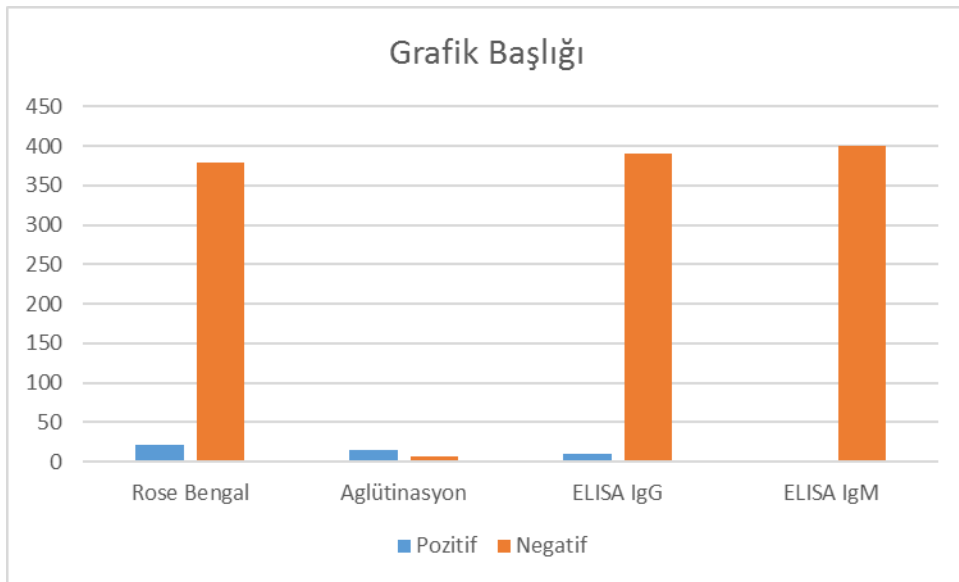
Tablo 4.1. Cinsiyet, yaş ve meslek gruplarına göre brucelloz tanısında kullanılan testlerin karşılaştırılması

	Rose Bengal Pozitif		ELISA IgG Pozitif		STA Pozitif	
	n	%	n	%	n	%
Yaş						
21-30	4	19	3	30	4	26.7
31-40	10	47.6	4	40	4	26.7
41-50	4	19	-	-	4	26.7
51-60	3	14.2	3	30	3	20
Cinsiyet						
Erkek	19	90.4	10	100	13	86.7
Kadın	2	9.6	-		2	13.3
Meslek						
Hayvancı	13	61.9	6	60	11	73.3
Veteriner	2	9.5	1	10	2	13.3
Kontrol Grubu	3	14.2	-		-	0
Kasap	3	14.2	3	30	2	13.3

Tablo 4.2. 'de çalışmamızda yer alan serum örneklerinin serolojik testlere göre sonuç dağılımları gösterilmiştir. STA testi sadece Rose Bengal tarama testi pozitif olan 21 vaka ya yapılmıştır. Oransal dağılım Grafik 4.1 'de verimiştir.

Tablo 4.2. Serolojik Testler ile incelenen kan serum örneklerinin sonuçlarının dağılımı

Serolojik Testler	Pozitif Serum Sayısı		Negatif Serum Sayısı		Toplam Serum Sayısı
	n	%	n	%	
RBT	21	6.48	303	93.5	324
STA	15	71.4	6	28.0	21
ELISA IgG	10	3.1	314	96.9	324
ELISA IgM	0	0	324	%100	324



Grafik 4.1. Serolojik test sonuçlarının oransal dağılımı

ELISA testi referans kabul edilerek Rose Bengal ve Tüp Aglütinasyon Testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Serolojik Test Sonuçlarının Duyarlılık ve Özgüllüğünün Hesaplanması

Serolojik Test	Duyarlılık	Özgüllük
Rose Bengal	%40	%70
Serum Aglütinasyon Testi	%60	%72

Serolojik testlerden en az birinin pozitif olduğu 27 (%71.4) hastanın 25 (%92.5)'i erkek, 2 (%7.4)'si ise kadındı. Yaş ortalaması 39.4 ± 12.8 (yaş aralığı 13-84)'dir. Olguların 15 (%55.5)'i kentsel alanda, 12 (%44.4)'si kırsal kesimde yaşamaktadır. Serolojik testlerin en az biri ile pozitif sonuç veren 27 hasta serumunda RBT ile 21 (%6.48), STA ile 15 (%71.4) ve ELISA (IgG ve/veya IgM) ile 10 (%3.1) pozitif bulundu.

RBT sonucu negatif olup, ELISA pozitif olan 6 (%28.5) hasta tespit edilmiştir. RBT pozitif olan fakat ELISA sonuçları negatif bulunan 17 (%80.9) örnek saptanmıştır. Bu kişilere ait örnekler, serokonversiyon bakımından takip edilememiştir

Brusella IgG ile cinsiyet, yaş ve hayvancılık ile uğraş yılları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (sırasıyla $p > 0.05$; $p = 0.375$, $p = 0.757$, $p = 0.103$) (Tablo 4.4, 4.5., 4.6.).

Tablo 4.4. Brusella IgG ELISA sonuçlarının cinsiyet açısından karşılaştırılması

	cinsiyet		Toplam
	erkek	kadın	
Brusella negatif	177	37	214
IgG % cinsiyet	94,7%	100,0%	95,5%
pozitif	10	0	10
% cinsiyet	5,3%	,0%	4,5%
Toplam	187	37	224
% cinsiyet	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.5. Brusella IgG ELISA sonuçlarının yaş grupları açısından karşılaştırılması

	Yaş		Toplam
	40 ve altı	41 ve üstü	
Brusella negatif	115	99	214
IgG % yaş	95,0%	96,1%	95,5%
pozitif	6	4	10
% yaş	5,0%	3,9%	4,5%
Toplam	121	103	224
% yaş	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4.6. Brusella IgG ELISA sonuçlarının çalışma süreleri açısından karşılaştırılması

	yıl		Toplam
	14 ve altı	15 ve üstü	
Brusella negatif	107	107	214
IgG % yıl	98,2%	93,0%	95,5%
pozitif	2	8	10
% yıl	1,8%	7,0%	4,5%
Toplam	109	115	224
% yıl	100,0%	100,0%	100,0%

5. TARTIŞMA

Bruselloz, *Brusella* cinsindeki çeşitli bakteri türlerinin evcil ve vahşi hayvanlardaki enfeksiyonlarına verilen genel bir isimlendirmedir (Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66). Tekrarlayan tifo, tifo-malarya ateşi, tekrarlayan Akdeniz ateşi, ondülen ateş, Malta humması, napoliten ateş, Kıbrıs Ateşi, Kırım ateşi, Kaya ateşi, Cebelitarık humması ve kolordu ateşi olarak da bilinmektedir (Öncel, 2016, s. 25-30; 54).

Bruselloz enfeksiyonu temelde hayvan hastalığı olmasının yanı sıra, dünya genelinde en önemli zoonozlardan biri olarak bilinmektedir (Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66; Öncel, 2016, s. 25-30; Dağlar ve Baysan, 2014, s. 46-48). Endemik bölgeler arasında Akdeniz havzası, Arap Yarımadası, Orta Asya, Afrika, Meksika ve Orta/Güney Amerika yer almaktadır (Öncel, 2016, s. 25-30; Dağlar ve Baysan, 2014, s. 46-48).

İnsan için patojen türler *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis* ve deniz memelilerine ait *Brusella* türleridir. *B. abortus* geniş bir coğrafik yayılım göstermesine rağmen, *B. melitensis* insanda en çok hastalığa neden olan türdür (THSK, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, çobanlar, mezbaha çalışanları, suni tohumlama yapan teknisyeneler, gıda sektöründe çalışanlar ve laboratuvar çalışanlarının enfekte hayvan dokuları, deri ve yün gibi hayvansal materyallerle devamlı teması olan kişiler risk gruplarını oluşturmaktadır (Gezgen ve Şeker, 2014, s. 28-66). Bu nedenle, çalışma gruplarımızı oluştururken K.K.T.C.'de yaşayan 3 meslek grubuna yer verilmiştir. Bu gruplar hayvancılık ile uğraşan üreticiler, kasap ve veteriner hekimlerdir.

Brusella enfeksiyonunun düşük sıklıkla görüldüğü ülkelerde, risk grubu mesleklerinde çalışan kişilerin daha çok erkek cinsiyette olmasından dolayı hastalık, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Buna karşın hastalığın endemik olduğu ülkelerde cinsiyetler arasında bir farklılık olmadığı bilinmekle birlikte, bizim çalışmamızda da *Brusella* IgG pozitiflikleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$, $p=0.375$) (Gülüstan Altay, 2008).

Elde edilen sonuçlar yaş gruplarına göre incelendiğinde; <40 yaş olan kişilerin 6 (%5.0)'sında ve ≥ 40 yaş olanların ise 4 (%3.9)'ünde *Brusella* seropozitifliği saptanmıştır. Hastalık genel olarak her yaş grubunda görülebilmekte fakat daha sık genç erişkinleri etkilemektedir (*Gülüstan Altay*, 2008). Benzer çalışmalarda olduğu gibi (*Aral ve diğerleri*, 2011, s. 17-23), bizim çalışmamızda da *Brusella* seropozitifliği ile yaş grupları arasındaki farkın önemli olmadığı görülmüştür ($p>0.05$, $p=0.757$).

Risk grubu olarak ele aldığımız kasap, veteriner ve hayvan üreticilerinin mesleklerinde çalışma süreleri <14 yıl ve ≥ 15 yıl olacak şekilde incelenmiştir. Kalkan ve arkadaşlarının araştırmasında benzer risk grupları ele alınmış ve bu gruplarda yer alan kişilerin mesleklerinde çalışma süreleri ile *Brusella* seropozitifliği arasında bir ilişkinin olmadığı ileri sürülmüştür (*Kalkan ve diğerleri*, 1998, s. 107-112). Buna paralel olarak bizim sonuçlarımıza göre de çalışma süresi ile *Brusella* IgG pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$, $p=0.103$).

Hastalarda her zaman karakteristik semptom ve bulguların olmaması; klinik olarak akut, subakut, kronik ve lokalize formların olması nedeniyle tanı konulmasında zorluklar yaşanmaktadır (*Gültekin ve diğerleri*, 2012, s. 142-147). Bruselloz enfeksiyonunda, antikor yanıtında lipopolisakkarit antijenlerine karşı oluşan antikorlar hakimdir. IgM antikorları enfeksiyonun ilk haftasında, IgG antikorları ise bulaştan 2 hafta sonra meydana gelir. IgM ve IgG antikorları en yüksek titreye dördüncü haftada ulaşır (*Öncel*, 2016, s. 25-30). Çalışma grubumuzda asemptomatik hastalara yer verildiği için IgM pozitif katılımcı saptanmamıştır. On tane katılımcı ise IgG pozitif bulunmuştur. Bu grup içerisinde %60 hayvancılık ile uğraşan üreticiler yer almaktadır. İnsana bulaş ise pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, enfekte hayvan dokuları ile temas veya enfekte partikülleri içeren aerosollerin solunması ya da burun, göz ve ağıza inokülasyonu ile olmaktadır (*Dağlar ve Baysan*, 2014, s. 46-48). *Brusella* hastalığının birincil bulaş yollarından biri olan enfekte materyal ile direkt temasın, IgG pozitif katılımcıların sonuçlarını kanıtladığını düşünmekteyiz.

İnsanlardaki bruselloz tanısında altın standart yöntemi bakteriyolojik kültür yöntemleridir ancak örnekten etkenin üretilmesi için materyalin hastalığın belirli dönemlerinde alınması gerekmektedir. Kültür sürecinin zorlu ve zaman gerektiren bir işlem olmasından dolayı çok fazla tercih edilmemektedir (*Gezgen ve Şeker*, 2014, s. 28-66; *THSK*, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Kültür yöntemi ile üreme oranları akut vakalarda %40-90 iken kronik ve komplike vakalarda %5-20'lere düşmektedir (*Dağlar ve Baysan*, 2014, s. 46-48).

Serolojik testler, bruselloz tanısında kolay olmaları ve hızlı sonuç alınması yönünden en çok tercih edilen yöntemlerdir. Rose Bengal testinin duyarlılığı yüksektir ve hastalığın evresi ile sonuç değişmemektedir. Güzelant ve arkadaşları Rose Bengal testinin duyarlılığını %94 ve özgüllüğünü %97 olarak (*Güzelant ve diğerleri*, 2009, s. 125-131); Ruiz Mesa ve arkadaşları bruselloz geçirme öyküsü olmayan bireylerde RBT testinin duyarlılığını %93.8 ve özgüllüğü %94.3 olarak bildirmişlerdir (*Ruiz-Mesa ve diğerleri*, 2005, s. 221-225). Çalışmamızda ELISA referans alınarak RBT'nin duyarlılığı % 40 ve özgüllüğü ise %70 bulunmuştur.

Günümüzde tüm dünyada en çok kullanılan seroloji testi ise serum aglütinasyon testidir (*Öncel*, 2016, s. 25-30). Yapılan çalışmalarda STA'nın duyarlılığı %88.9, özgüllüğü %76.5 (*Leman Aydın*, 2009); diğer bir çalışmada STA'nın duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %96 olarak (*Güzelant ve diğerleri*, 2009, s. 125-131) bulunmuştur. Tok ve arkadaşlarının Ağrı ilinde yapmış oldukları çalışmada RBT ile %7.5, STA ile %3.4 oranında pozitiflik (*Duman ve diğerleri*, 2013, s. 679-688); Duman ve arkadaşları ise RBT ile %8.5 pozitiflik bulurken STA ile %4.5'inde 1/160 titrenin üzerinde pozitiflik bulmuşlardır (*Duman ve diğerleri*, 2013, s. 679-688). Çalışmamız sonucunda 21 Rose Bengal pozitif serum örneğine Serum Aglütinasyon testi çalışılmış, 15 hastada 1:160'dan düşük titre saptanmıştır. Çalışmamızda STA duyarlılığı %60 ve özgüllüğü %72 bulunmuştur.

SAT'inde yalancı negatiflik sonuçlar dikkate alınmalıdır. Yalancı negatiflik;

- 1- Enfeksiyonun ilk haftası (erken bakteriyemik dönem <1:160 titreler)
- 2- Blokan antikorların varlığı (kronik bruselloz)
- 3- Hasta serumunda antikor fazlalığı nedeniye düşük sulandırılmalarda aglütinasyonun görülmemesi/maskelenmesi (prozon fenomeni)
- 4- *B. canis* enfeksiyonu
- 5- Agammaglobulinemi olabilir (THSK, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>).

Çalışmamızda yalancı negatif sonuç oluşturabilecek bu nedenlerden dolayı pozitiflik oranlarımızın etkilenmiş olabileceğini ve çalışmaya katılan katılımcılar arasındaki bölgesel geçim kaynakları ve hayvancılık ile uğraşma durumlarının değişiklik göstermesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalığın erken döneminde serolojik testler negatif çıkabileceğinden klinik olarak bruselloz şüphesi olan hastalarda serolojik testlerin 1-2 hafta sonra tekrarlanması gerekmektedir (Dağlar ve Baysan, 2014, s. 46-48). Çalışma grubumuz asemptomatik katılımcılardan oluştuğu için serokonversiyon çalışma yapılmamıştır.

ELISA, immünoglobülin izotiplerini (IgM, IgG ve IgA) saptayabilen bir test olarak hastalığın tanısında ve evrenlenmesinde ayrıca takibinde kullanılmaktadır. Bu yöntem ile yüksek duyarlılık ve özgüllükle immünoglobulin izotiplerini 4-6 saat içerisinde kantitatif olarak saptayabilmektedir. Genellikle bruselloz serosürveyans çalışmalarında kullanılır (THSK, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>). Gültekin ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda ELISA pozitif olan 6 (%28) hastada RBT negatif olarak bulunmuştur. Bu durumun klinik formun kronik ve/veya komplike olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Lenfoma ve tüberküloz, *Vibrio cholera*, *Yersinia spp*, *Escherichia coli*

O157:H7, *Salmonella* gibi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar yalancı pozitifliklere neden olabileceğinden (Gültekin ve diğerleri, 2012, s. 142-147) STA sonucu elde ettiğimiz düşük pozitifliklerin çapraz reaksiyon ile RBT sonuçlarında yalancı pozitifliğe sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Brusella enfeksiyonu tanısında kullanılan serolojik testlerin bazı kısıtlılıklarının mevcut olduğu bilinmektedir. Hastalığın ilk haftasında, prozon fenomeninde, blokan antikorların varlığında (kronik bruselloz), *B. canis* enfeksiyonu ve agammaglobulinemi durumunda serolojik testlerde yalancı negatif sonuçlar elde edilebileceği ayrıca *Vibrio cholera*, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Fransella tularensis* ve *Afpia clevelandensis* ile çapraz reaksiyonlar oluşabileceği ve seroloji sonuçlarının bu tip yalancı pozitif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır (THSK, 2015, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>.)

Tanı için laboratuvar kriterleri;

- Destekleyici: Serum örneklerinden Rose Bengal testi ile antikor pozitifliği
- Doğrulayıcı: Klinik örneklerden *Brusella* spp.'nin izolasyonu ve/veya daha önce tedavi almamış bir olguda tek serum örneğinde STA ile antikor titresinin >1:160 olması ve/veya en az 2 hafta ara ile alınan çift serum örneğinde *Brusella* STA titresinin >4 kat artış olmasıdır (Öncel, 2016, s. 25-30).

Bu kriterler esas alındığına çalışma grubumuz içerisinde *Brusella* pozitif olgu saptanmamıştır. K.K.T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistik Biriminde 2013 yılında sadece 2 tane olgu bildirilmiştir (http://www.saglikbakanligi.com/html_files/istatistikler/2013_iSTATiSTiKLERi/istatistik2013.html). Ayrıca köpek brusellozuna neden olan *B. canis*'in araştırıldığı bir çalışmada K.K.T.C.'de 101 köpek incelenmiş ve sadece 1 (%1) tanesinde *B. canis* Mikropleyt Aglütinasyon testi (MAT) pozitif vermiştir. Çalışmanın sonucuna göre Kuzey Kıbrıs'ta *B. canis* seroprevalansının düşük olduğu ileri sürülmüştür (Ergene ve

diğerleri, 2017, s. 1-5). Bu veriler K.K.T.C.’de *Brusella* enfeksiyonun düşük olduğunu desteklemektedir. *Brusella* seroprevalansının düşük olması, toplumun bruselloz hakkındaki bilinçli tutumlarına ve hayvanların düzenli veteriner kontrolünden geçmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplum açısından değişik coğrafi alanlarda ciddi halk sağlığı problemi olan bruselloz, yapılan çalışma sonucunda K.K.T.C. için endemik olarak kabul edilmeyebilir. K.K.T.C. Sağlık Bakanlığı istatistikleri yıllara göre incelendiği zaman ise bruselloz vaka bildirim sıklığı çok düşüktür. Resmi olarak açıklanan K.K.T.C. nüfusunun 296.000 olması göz önüne alındığı zaman, özellikle risk grubunun araştırıldığı bu çalışmada vaka sayısının düşük olduğu görülmüştür. Ülkedeki gerçek insidansın saptanması amacıyla daha geniş çalışmaların yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

Altay, G. (2008). *Kültür pozitif 70 Bruselloz hastasının klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi & antibiyotik duyarlılıklarının E-Test yöntemi ile incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

Aral, M., Doğramacı Körülü, N., Ekerbiçer, H.Ç., Gül, M., Çıragil, P., Alkış Koçtürk, S. (2011). Kahramanmaraş il merkezinde Bruselloz hastalığının seroprevalansı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*, 4(1), 17-23.

Aslan, S. (2015). *Klinik örneklerden izole edilen Brucella izolatlarının epidemiyolojik özelliklerinin multi-locus variable number tandem repeat analysis ve pulsed field gel electrophoresis yöntemleri ile tespiti*. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Assenga, J.A., Matemba, L.E., Muller, S.K., Malakalinga, J.J., Kazwala, R.R. (2015). Epidemiology of *Brucella* infection in the human, livestock and wildlife interface in the Katavi-Rukwa ecosystem, Tanzania. *BMC Veterinary Research*, 11, 189.

Aydın, L. (2009). *Konya bölgesinde ateş ve eklem ağrısı şikayetli insanların kan örneklerinde brusellozun serolojik testlerle (Rose Bengal Plate, Modifiye Rose Bengal Plate, Serum Aglütinasyon, Rivanol Aglütinasyon, 2-Merkaptoetanol Aglütinasyon ve ELISA) araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.

Bakıcı, M.Z., Kıvanç, Ö., Işık, M. (2001). Bölgemizden izole edilen *Brucella* cinsi bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 23(3), 131-134.

Balcı, M., Kader, Ç., Yılmaz, N., Uyar, M., Erdoğan, M. (2014). Endemik bölgelerde Bruselloz tanısında serolojik testlerin kombinasyonu. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 4(1), 19-22.

Bagheri, K.H., Mohsenpour, B., Afrasiabian, S. (2012). Comparing of routine 2 Mercaptoethanol (2ME) and coombs wright plus 2ME. *American Journal Of Infectious Disease*, 8(1), 1-4.

Bilgehan, H. (2009). *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi.

Can, M.F. (2010). *Türkiye’de Brusella abortus ve Brusella melitensis enfeksiyonlarından kaynaklanan finansal kayıplar ve alternatif brusella kontrol stratejilerinin maliyet-fayda analizi*. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Cengiz, M. (2007). *Bruselloz: 76 olgunun değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul.

Cloekaert, A., Verger, J-M., Grayon, M., Paquet, J-Y., Garin-Bastuji, B., Foster, G. ve diğerleri. (2001). *Microbes and Infection*, 3, 729-738.

Dağlar, D.E., Özhak Baysan, B. (2014). İnsanda brusella enfeksiyonlarının tanısında kullanılan tanı yöntemleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 46-48.

Dorneles, E.M.S., Sriranganathan, N., Lage, A.P. (2015). Recent advances in *Brucella abortus* vaccines. *Veterinary Research*, 46,76, 1-10.

Duman, Y., Tekerekoğlu, M.S., Batı, N.S., Otlı, B. (2013). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Bruselloz Seroprevalansı: Rose Bengal, Wright, Coombs Aglütinasyon Test Sonuçları. *Medicine Science*, 2(3), 679-688.

Eren, E. (2004). *Afyon bölgesinde toplanan süt ve peynir örneklerinden Brucella türlerinin saptanması*. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon.

Ergene, O., Celebi, B., Kucukaslan, I. (2017). Seroprevalance of Canine Brucellosis and Toxoplasmosis in female and male dogs and relationship to various factors as parity, abortion and pyometra. *Indian Journal of Animal Research*, B-707, 1-5.

Ertem, M., Kürekçi, A.E., Aysev, D., Ünal, E., İkincioğulları, A. (2000). Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 26, 225-226.

Eşel, D., Sümerkan, B., Ayangil, D., Telli, M. (2004). Brucella Melitensis suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde agar dilüsyon ve E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. *Ankem Dergisi*, 18(4), 196-199.

Etiz, P. (2012). *Yöremizde izole edilen Brusella spp. suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının E-Test yöntemi ile değerlendirilmesi*. Doktora tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Galinska, E.M., Zagorski, J. (2013). Brucellosis in humans – etiology, diagnostic, clinical forms. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 20(2), 233-238.

Gezgen, C. ve Şeker, E. (2014). Brusellozis: Güncel Yaklaşımlar. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*, 12(1), 28-66.

Gültekin, E., Uyanık, M.H., Albayrak, A., Aksoy, O., Ayyıldız, A. (2012). Bruselloz tanısında kullanılan çeşitli serolojik yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 42(4), 142-147.

Günel, Ö., Bahadır-Ülger, F.E., Barut, Ş. ve Ülger, A. (2011). Osteoartiküler Bruselloz. *Klimik Dergisi*, 24(2), 76-81.

Gündem, N.S., Kalem, F. (2015). Bruselloz şüpheli olgularda rose Bengal, standart tüp aglütinasyon brusellacapt sonuçlarının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 25, 46-51.

Gürbilek, S.E., Baklan, E.A., Aksoy, H.Y. (2014). Türkiye’de 2007 ve 2008 yılları arasında izole edilen Brusella suşlarının idektifikasyonu ve faj duyarlılıklarının saptanması. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(2), 67-72.

Güzelant, A., Kurtoğlu, M.G., Kaya, M., Keşli, R., Terzi, Y., Baysal, B. (2009). Brusellozis'in tanısında Brucellacapt'in diğer serolojik testler ile karşılaştırılması. *Selçuk Tıp Dergisi*, 25(3), 125-131.

Gwida, M., Dahauk S.A., Melzer, F., Rösler, U., Neubauer, H., Tomaso, H. (2010). Brucellosis-Regionally Emerging Zoonotic Disease?. *Croat Medical Journal*, 51, 289-295.

Holst, B.S., Löfqvist, K., Ernholm, L., Eld, K., Cedersmyg, M., Hallgren, G. (2012). The first case of *Brucella canis* in Sweden: background, case report and recommendations from a northern European perspective. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54,18, 1-9.

İrvem, A., Yücel, F.M., Aksaray, S., Bor, E. (2015). Brusellozun serolojik tanısında yeni ve hızlı bir yöntem olan Brusella Coombs Jel testi ile diğer yöntemlerin karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 49(2), 181-187.

Kalkan, A., Felek, S., Akbulut, A., Papila, Ç., Demirbağ, K., Kılıç, S.S. (1998). Bruselloz için risk taşıyan kişilerde mesleklerinde çalışma süresinin *Brucella* seropozitifliği ve aglütinasyon titresi üzerine etkisi. *Flora Dergisi*, 3(2), 107-112.

Kara, S.S., Polat, M., Tapısız, A., Tezer, H., Demir, P.İ. (2013). Brusellar Spondilodiskit: Olgu sunumu. *Gazi Medical Journal*, 24, 23-25.

Kaya, S. (2006). Bruselloz ve tedavi sorunu. *İnfeksiyon Dergisi*, 20(3), 227-230.

Kaysadu, H. (2013). *Brucella spp.*'ye karşı kullanılan antibiyotiklerin Etest kombinasyon metodu ile Sinerjik, Aditif ve Antagonist etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.

Kıbrıs Türk Veteriner Hekimler Birliği. (Ocak 2017). Erişim: 10 Haziran 2017, <http://www.ktvhb.org/#L0hhc3RhbgGlrGFyL0dldERldGFpbD9pZD0xNCNj>

Köylü, Ö., Aras, Z., Uçan, U.S. (2009). Konya ilinde risk altında bulunan insanlarda *Brucella canis* enfeksiyonu seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*, 23(2), 73-77.

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı,
http://www.saglikbakanligi.com/html_files/istatistikler/2013_iSTATiSTiKLERi/istatistik2013.html

Meltzer, E., Sidi, Y., Smolen, G., Banai, M., Bardenstein, S., Schwartz, E. (2010). Sexually transmitted Brusellosis in humans. *Clinical Infectious Diseases*, 51(2), 12-15.

Mesner, O., Riesenbergl, K., Biliar, N., Borstein, E., Bouhnik, L., Peled, N. ve diğlerleri. (2007). *Clinical Infectious Diseases*, 45, 135-140.

Öncel, S. (2016). Brusella enfeksiyonları: Değerlendirme ve yönetim. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 25-30.

Orak, F. (2016). Çorum ilinde laboratuvar verilerine göre Bruselloz seropozitifliği. *Genel Tıp Dergisi*, 26(3), 69-73.

Özcanarslan, Ç. (2011). 2004-2010 yılları arasında çocuk enfeksiyon hastalıkları kliniğinde izlenen *Brucella* tanılı çocuk hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi vey akın temaslı aile bireylerinin *Brucella* enfeksiyonu gelişimi açısından incelenmesi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Pabuccuoglu, O., Ecemis, T., El, S., Coskun, A., Akcali, S., Sanlidag, T. (2011). Evaluation of serological tests for diagnosis of Brusellosis. *Japanese Journal of Infectious Disease*, 64, 272-276.

Parın, U. (2008). Sığırlarda *Brucella* ve *Leptospira* türlerinin multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (mPCR) ile tanımlanması. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

Peker, E., Doğan, M., Akbayram, S., Bektaş, M.S., Öner, A.F. (2010). Brusellozda akciğer tutulumu. *Selçuk Tıp Dergisi*, 26(2), 57-59.

Rahman, A,K,M,A. (2014-2015). *Epidemiology of Brucellosis in humans and domestic ruminants in Bangladesh*. Postgraduate Thesis, University of Liege, Bangladesh.

Ruiz-Mesa, J.D., Sanchez-Gonzales, J., Reguera, J.M., Martin, L., Lopez-Palmero, S., Colmenero, J.D. (2005). Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clinical Microbiology and Infection*, 11, 221-225.

Sayı, O. (2013). *Sığır ve koyun anortlarından Brucella spp. izolasyonunda farklı selektif besiyerlerinin karşılaştırılması*. Yüksek Lisans tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın.

Soares, C.P.O.C., Silva-Junior, F.F., Teles, J.A.A., Santos, A.F. dos, Silva, S.O.F., Cruz, M.V.R.A. (2015). Prevalence of *Brucella* spp. in humans. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 23(5), 919-926.

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. (2011). *Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü*. Erişim: 07.12.2017, <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Zoonotik%20Hastalıklar%20Katilimci%20Kitabi.pdf>

The Center for Food Security & Public Health. (April 2012). *Canine Brucellosis: Brucella canis*. Erişim: 10.08.2017, http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_canis.pdf

The Center for Food Security & Public Health. (July 2009). *Bovine Brucellosis: Brucella abortus*. Erişim: 10.08.2017, http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_abortus.pdf

The Center for Food Security & Public Health. (July 2009). *Porcine and Rangiferine Brucellosis: Brucella suis*. Erişim: 10.08.2017, http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_suis.pdf

The Center for Food Security & Public Health. (September 2009). *Ovine and Caprine Brucellosis: Brucella melitensis*. Erişim: 10.08.2017, http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_melitensis.pdf

Tok, D., Coşkun, M. (2009). Ağrı ilinde *Brucella* seroprevalansına ait bir çalışma. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 8(6), 485-488.

Turan, O. (2017). *Brucella Tanısında Coombs Testinin Yeri*. Yüksek Lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep.

Türk Halk Sağlığı Kurumu (Ocak 2015). *Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS): Brusellozun Mikrobiyolojik Tanısı*. Erişim: 15.12.2017, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>

Turunç, T., Kurşun, E., Demiroğlu, Y.Z., Alışkan, E. (2014). Bruselloza bağlı nadir görülen tutulum ve komplikasyonlar ile seyreden 46 olgunun değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal*, 39(4), 829-839.

Uluğ, M., Can-Uluğ, N. (2010). Brusellozlu 78 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*, 23(3), 89-94.

Ustaçelebi, Ş. (1999). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi.

World Health Organisation. (2006). *Brucellosis in humans and animals*. Erişim: 15.12.2017, <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>

Yüce, A., Alp-Çavuş, S. (2006). Türkiye’de Bruselloz: Genel Bakış. *Klimik Dergisi*, 19(3), 87-97.

Yula, E., Toka Özer, T., Köksaldı Motor, V., Yengil, E., İnci, M., Aksoy, H. ve diğerleri. (2015). Brusellozda brucellacapt (immunocapture- agglutination) ve rose bengal testlerinin değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(2), 179-184.

Yumuk, Z., O'Callaghan, D. (2012). Brucellosis in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 16, 228-235.