

99779

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Anabilim Dalı

KIRSAL ALANDA SEROEPİDEMİYOLOJİK
BRUSELLOZİS ARAŞTIRMASI.

— UZMANLIK TEZİ —

Dr. Basri KARAGÜVEN /

Üniversite Kütüphanesi
Eskişehir

ESKİŞEHİR — 1989

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa no</u>
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
II a- Tarihçe	
II b- Brucella bakterilerinin özellikleri	
II c- Epidemiyoloji	
II d- Patogenez ve patoloji	
II e- Konağın bağışık yanıtı	
II f- Klinik bulgular	
II g- Prognoz	
II h- Tanı yöntemleri	
II i- Tedavi	
II j- Korunma	
III. GEREÇ ve YÖNTEM	44
III a- Hasta grupları	
III b- Örneklerin alınması	
III c- Deneyler	
III d- Brusellozis olgularının tedavisi	
IV. BULGULAR	50
V. TARTIŞMA	62
VI. SONUÇ	76

VII. ÖZET	80
VIII. KAYNAKLAR	81

T E Ő E K K Ü R

Çalışmalarımın yönlendirilmesinde, bütünlüğe kavuşmasında, so
nuca ulaşmasında tüm ilgi, yardımlarını esirgemeyen, fikirleri ile
yol gösteren değerli hocam Doç.Dr.Hasan ÇOLAK'a şükran ve teşekkür
lerimi sunarım.

Ayrıca köylerdeki çalışmalarına katılarak yardımcı olan
Yrd.Doç.Dr.Gaye USLUER, Dr.Şükran KÖSE, Dr.İlhan ÖZGÜNEŞ ile tüm
hocalarımla mesai arkadaşlarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

I - G İ R İ Ő

Klinik tablosu ilk kez Marston tarafından 1859 da tanımlanan brusellozis, halen birçok ÷lkede endemik ve sporadik olarak gör÷len bir infeksiyon hastalığıdır. Hemen tüm memeli hayvanlarda yerleŐebilme özelliğinde olan brucella cinsi bakteriler; bu hayvanlarda üreme organları başta olmak üzere tüm vücudu tutan hastalık tablosu oluşturarak, infekte hayvanlardan elde edilen ürünler ve sıkı temasla insanlara bulaŐmaktadırlar (1,2,3,4).

Malta humması, dalgalı ateş, mal hastalığı olarak da bilinen brusellozis ateş, terleme, kas ağrısı ve artrit ile seyreden akut bir klinik tablo olarak ortaya çıkabildiği gibi, değişik süreç ve belirtilerle ortaya çıkan klinik tablolar da oluşturabilmektedir (1,2,3,4,5,6).

÷lkemiz ekonomisinde tarım, hayvancılık önemli bir yer tutar ve küçük çapta hayvan yetiŐtiriciliđi yaygındır. Hayvancılıkla uç-

raşanlarda doğrudan temasla bulaşma görüldüğü gibi, ülkemizde pastörize edilmeden satılan sütler, çiğ süttten yapılan süt ürünleri ve veteriner denetimi olmaksızın yapılan hayvan kesimleri brusellozisin yayılmasına neden olmaktadır (2,6,7).

Brusellozis besi hayvanlarında düşük oluşturarak et ve süt verimini azaltmasıyla ekonomik kayıplara neden olmaktadır. İnsanlarda değişik klinik tablolarla seyretmesiyle gözden kaçarak, hastalık uzun süre seyretmekte, kişinin çalışma gücünü ve psikolojik yapısını bozmaktadır. Bu nedenlerle brusellozise önem verilmesi ve eradike edilmesi gerekmektedir (1,2,3,4,8).

Türkiye'de ilk insan brusellozis olgusu 1914 yılında bildirilmiştir. 1930-1948 yılları arasında Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına toplam 209 olgu, 1950-1972 yılları arasında yıllık 20 ile 149 arası olgu, 1973-1978 yılları arasında yıllık 37 ile 72 arası olgu, 1979 yılında 157 olgu, 1980 yılında 186 olgu, 1981 yılında 438 olgu, 1982 yılında 676 olgu, 1983 yılında 618 olgu, 1984 yılında 1135 olgu, 1986 yılında da 1563 olgu bildirilmesine rağmen, ülkemizdeki brusellozis olgularının resmen bildirilen olgulardan daha fazla olduğu düşünülmektedir (2,9,14).

Brucella (Br) bakterilerinin geç ve güç üremeleri, özel besiyerleri gerektirmesi, fakültatif hücre içi paraziti olmaları, tanı-

dan önce alınan antibiyotik tedavisi üremelerini zorlaştırmaktadır. Akut olgularda % 85 e varan, kronik olgularda çok daha düşük olan üreme oranı, brusellozisin tanısında serolojik deneylere yönelinmesine neden olmaktadır. Bugün brusellozis tanısında kullanılan birçok serolojik test varsa da en fazla önem verilenler: Wright Aglutinasyon Testi (WAT), Rose-Bengal Testi (RBT), Kompleman Birleşmesi (KB) ve İndirekt Coombs Testi'dir. Ayrıca 2-mercaptoethanol, Radio-Immuno-Assay (RIA), Immunofloresan Tekniği (IFA) ve Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) gibi yöntemler de kullanılmaktadır (3,4,10).

Ülkemiz için önemli bir sağlık ve ekonomi sorunu haline gelen insan brusellozis olgularının Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına bildirilen sayılardan çok daha fazla olduğu düşüncesiyle, çalışmamızı planlarken iki önemli noktayı göz önüne aldık:

1. Hayvancılıkla uğraşan kırsal kesim insanında brusellozis oranı nedir? Hangi klinik tablolarla seyretmektedir? sorularına yanıt aramak,

2. Brusellozis tanısında kullanılan bazı serolojik deneylerin, brusellozisin endemik olduğu alanlarda kitle taramalarındaki değerleri nedir? Birbirleriyle uyumları hangi orandadır? sorularına yanıt aramak.

Bu amaçla:

- Hayvanlarında çok sayıda düşük ve çok sayıda insanında brusellozise benzer yakınmaları olduğunu öğrendiğimiz Afyon ili Emirdağ ilçesine bağlı Bademli, Hamzahacılı, Gelincik, İncik, Karakuyu, Toklucak köylerinde seroepidemiolojik brusellozis taramasını,

- Brusellozis tanısında kullandığımız Rose-Bengel, Wright Aglutinasyonu, İndirek Coombs deneylerinden Rose-Bengel testinin kitlerle taramalarındaki değerinin saptanmaya çalışılması yanında, bu üç deneyin birbirleriyle uyum oranları ve üstün yanlarını saptamayı planladık.

II - GENEL B İ L G İ L E R

Brusellozis daha çok koyun, keçi, sığır, domuz, köpek gibi hayvanların genitoüriner sistemine yerleşen bir infeksiyon hastalığıdır. İnsanlara bütünlüğü bozulmuş deriden ve mukozalardan bulaştığında, sporadik olguların çıkmasına neden olur ve daha çok bir meslek hastalığı biçiminde görülür. Süt ve süt ürünleriyle bulaştığında ise, salgınlara neden olmaktadır (1,2,3,4,5,6).

II- a. TARİHÇE

Hastalığın klinik tablosu ilk kez 1859 yılında bir İngiliz cerrahı olan Marston tarafından tanımlanmıştır. Etken 1886 yılında Malta Ateşinden ölen İngiliz askerlerinin dalaklarından Sir Davide Bruce tarafından soyutlanmış ve bu mikrokok sonraları "Brucella melitensis" olarak adlandırılmıştır (6,13). 1895 yılında Danimarkalı

bir veteriner olan Bang sığırlarda düşüğe neden olan bir infeksiyon etkeni bulmuş ve buna "Brucella abortus" demiştir. 1897 de M.L. Hughes insan brusellozisin patolojisini ve klinik seyrini tanımlayan bir kitap yazmıştır. Yine 1897 de Prof. Almoth E. Wright ve D. Semple öldürülmüş brucella bakterileri kullanılarak yapılan serum aglütinasyon testini tanımlamışlardır (1,6,12,13).

Brusellozisin epidemiyolojik yönü 1905-1907 yılları arasında "Akdeniz Humması Komisyonu" tarafından Malta'da yapılan incelemeler sonunda ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulmuştur. Zammit, infeksiyon kaynağının koyun, keçi olduğunu ve insanlara bu hayvanlardan bulaştığını saptamıştır. 1914 yılında Traum tarafından "Brucella suis" tanımlanmıştır. Theobald Smith 1919 da infekte sığır plasentasının fötal korionik epitelinin sitoplazmasında Br. abortus'un varlığını göstermiştir. 1918 de Alice Evans Br. melitensis ve Br. abortus arasındaki yakın benzerliği bulmuştur. Bunu takiben Amerika'da çöl farelerinde Br. neotomae, Avustralya ve Yeni Zelandada koyunlarında Br. ovis, köpeklerde Br. canis soyutlanmıştır (1,6,12,13).

Brucella infeksiyonları Türkiye'de I. Dünya Savaşı yıllarından beri bilinmektedir. 1914 yılında İstanbul Gülhane Dahiliye kliniğinde A. Noyan bir hastaya serolojik olarak brusellozis tanısı koymuştur. Bundan kısa bir süre sonra 1915 yılında Akalın ve Kural labora-

tuvar ile kanıtlanmış bir brusellozis olgusu saptamışlardır. Hayvanlardaki laboratuvar ile desteklenmiş ilk brusellozis olgusu Zühtü BERKE tarafından 1931 de tanımlanmıştır. Hastalığın epidemiyolojik yönüne ilk eğilenler 1933 de Lütfi Sabri SERİNKAN, Memduh SAY olmuşlardır. 1935 yılındaki VI. Tıp Kurultayı'nda Kemal Hüseyin PLEVNELİOĞLU hastalıkla ilgili gözlemlerini bildirmiştir (2,14).

İnsan brusellozis olgularının Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına bildirimini 1930 yılında başlamıştır. 1930-1948 yılları arasında toplam 209 brusellozis bildirim yapılmıştır. 1950-1972 yılları arasında bildirilen yıllık olgu sayısı 20 ile 70 arasında değişmektedir. 1962 yılında 112, 1963 yılında 149 olgunun bildirilmiş olması o yıllarda küçük bir salgına işaret etmektedir. 1970-1978 yılları arasında yıllık ortalama 37 ile 72 olgu, 1979 da 157 olgu, 1980 de 186 olgu, 1981 de 438 olgu, 1982 de 676 olgu, 1983 de 618 olgu, 1984 de 1135 olgu, 1986 da 1563 olgu bildirim yapılmıştır (2,9, 14).

II-b. BRUCELLA BAKTERİLERİNİN ÖZELLİKLERİ

1. Yapısal ve Üreme Özellikleri:

Brucellalar 0.6-1.5x0.4-0.8 mikrometre boyutlarında, kokobasıldirler. Tek tek ya da uç uca ikişerli görünürler. Gram olumsuz, hareketsiz, sporsuzdurlar. Aerob veya fakültatif anaerobturlar. 37°C de pH 6.6-6.8 de daha iyi üremektedirler. Basit besiyerlerinde üremezler. Yavaş üreyen bu bakterilerin ilk soyutlanmaları için zenginleştirilmiş besiyerleri gerekmektedir. Besiyerlerine eklenen karcaciğer ekstresi, gliserin, glikoz, yumurta ve triptikaz üreme şanslarını artırmaktadır. Dokuda özellikle retikuloendotelial sistem hücrelerinde hücre içi yerleşimlidir. Bu yüzden üremeleri yavaştır. Patolojik materyelde hücre içinde görülürler (11,12,13,14,15).

Brucellaların üretilmesi için serum dextroz agar, gliserol dextroz agar, serumlu patatesli agar, tripticase agar, serumlu brucella agarı, Castenada şişesi içinde albüminli buyyon besiyerleri kullanılmaktadır. Kültürlerin 4-6 hafta bekletilmesi gerekmektedir. Ekimler çift yapılmalı ve birisi normal atmosferde, diğeri % 5-10 CO₂ içeren ortamda inkübe edilmelidir. Br.abortus ve Br.suis ilk soyutlanmaları için % 5-10 CO₂ e gereksinim gösterirler (11,12,13).

Jelozdaki kolonileri küçük 2-3 mm çapında, yuvarlak, kabarık, saydam ve S tipindedir. S tipi kolonilerden alınan brucellalarda ince bir kapsül saptanmıştır. Kapsül R tipi kolonilerde kaybolmaktadır. Br.melitensis ve bir kısım Br.abortus kökenlerinin kolonileri zamanla esmer kahverengi bir renk alırlar. S tipi koloniden pasajlarla R tipi koloniler oluşmaktadır. S tipi brucellalar diğer bakterilerle karışık kültürlerinden monoklonal antikorlarla .4 saat içinde hızla soyutlanabilmektedirler (11,12,15,16,17).

2. Biyokimyasal Özellikleri:

Brucellalar karbonhidratlardan asit veya gaz yapmamakla beraber, glikozu az miktarda kullanırlar. Nitratları redükte ederler, jelatini eritmezler ve indol oluşturmazlar. Katalaz ve genellikle oksidaz olumsuzdurlar. Brucella türleri ve biyotiplerinin karbonhidrat gereksinimi, H₂S yapımı, bazı boyalara duyarlılıkları, oksidatif metabolik testleri, üreaz aktiviteleri, referans faja duyarlılıkları farklılıklar göstermektedir. Sayılan bu özellikler 6 brucella türünün ve bunların biyotiplerinin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (5,11,13,18).

Brucellaların Br.melitensis, Br.abortus, Br.suis, Br.canis,

Br.ovis, Br.neotomae olmak üzere 6 türü ve Br.melitensis'te 3, Br. abortusta 9, Br.suiste 4 biyotip tanımlanmıştır. Tablo I de brucella türlerinin kısa biyokimyasal özellikleri görülmektedir (5,11,13, 18).

Tablo I: Brucella türlerinin biyokimyasal özellikleri.

BRUCELLA TÜRÜ	CO ₂ gerek- sinimi	H ₂ S oluş- turma	Tb fa- jıyla lisis	%0.002 bazik fük.ür.	%0.002 Tioninde üreme
Br.melitensis (Biyotip 1)	-	-	-	+	+
Br.abortus (Biyotip 1)	+ ^x	+	+	+	-
Br.suis (Biyotip 1)	-	+	-	-	+
Br.neotomae	-	+	-	-	+
Br.ovis	+	-	-	+	+
Br.canis	-	-	-	-	+

(x): İlk soyutlanma için.

3. Dirençlilik:

Brucella bakterileri ısıya ve dezenfektan maddelere orta derecede dayanıklıdır. Isıtmakla 60°C de 10 dakikada, % 1 lik fenolde 15 dakikada ve pastörizasyonda ölürlür. Güneş ışığı görmeyen nemli

toprakta 2-3 ay, suda 15 gün, çiğ sütte 10 gün, taze beyaz peynirde 2 ay, dondurmada 30 gün, tereyağında 4 ay, salam ile sosiste 21 gün, sığır idrarında 4 gün, sığır düşük materyelinde 75 gün, derin dondurucuda 2 yıl 6 ay canlı kalabilmektedirler (5,6,12,13). Yoğurt *Lactobacillus bulgaricus*un oluşturduğu laktik asit nedeniyle brucellaların üremesi için uygun bir ortam değildir. Enfekte süttten yapılan yoğurt içinde ancak 4 saat yaşadığı saptanmıştır (19).

4. Antijenik Yapı:

Brucellaların antijenik özellikleri S ve R koloni şeklinde oluşlarına göre değişmektedir. *Br.abortus*, *Br.melitensis*, *Br.suis*, *Br.neotomae* doğal olarak S koloni, *Br.ovis* ve *Br.canis* ise R koloni oluştururlar (11,12,13).

Yapılan çalışmalar S şeklindeki brucellalarda lipopolisakkarit lipoprotein yapısında somatik A ve M antijenleri bulunduğunu ortaya koymuştur. *Br.melitensiste* M antijeni, *Br.abortus* ve *Br.suiste* A antijeni fazladır. A antijeninin M antijenine oranı *Br.abortus* ve *Br.suiste* 20/1, *Br.melitensiste* 1/20 dir. Monospesifik *Br.melitensis* ve *Br.abortus* antiserumları kullanılarak yapılan aglütinasyonlarla *Br.melitensis* diğer brucellalardan ayırd edilebilmektedir. Buna kar-

şılık Br.abortus, Br.suis ve Br.neotomae aglütinasyon deneyleriyle birbirlerinden ayırt edilememektedirler (1,13,16).

Brucella bakterilerinin koloni yapısında S→R geçişi vardır. Yinelenen pasajlarda S→R değişimi olmaktadır. R şekilleri S anti-korlarıyla ya zayıf aglütinasyon verirler veya hiç aglütine olmazlar. S tipi brucellalar ile Yersinia enterocolitica, franciellalar, salmonellalar ve Vibrio cholerae arasında antijenik benzerlikler bildirilmiştir (11,12,13).

5. Patojenlik:

Brucella bakterileri organizmanın savunma mekanizmalarından etkilenmeksizin uzun süre hücre içinde yaşama özelliğine sahiptirler. Ekzotoksinleri saptanamamıştır. Virulansın dayandığı esas tam olarak bilinmemekle beraber, S suşlarının patojen olduğu, R şekillerinin ise doğada yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir (11,12,13, 16).

Son yıllarda S suşlarının yüzey antijenleri ile, R suşlarının yüzey antijenleri arasında bazı farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir. S şeklindeki brucellalarda suda eriyen ve fenolik faz lipopolisakkaritler bulunduğu halde, R şekillerde bulunmamaktadır. Virulan

suşların sığır beyaz küreleri içinde üreyebilmeleri ve bu bakteriyel aktiviteye dayanıklılık hücre duvarı antijenlerine bağlı görünmektedir (13,20). Canning ve ark. Br.abortus 2305 suşunun düşük moleküler ağırlıklı maddeler üreterek sığır polimorf nüveli lökositlerinin myeloperoksidaz-hidrojenperoksit antibakteriyel sistemini inhibe ettiğini göstermişlerdir (21,22).

Brucellaların hayvanlarda organotropizm gösterdikleri bilinmektedir. Smith ve ark. sığır fetüs dokularından soyutladıkları brucellaların % 60-85'inin fetal kotiledonlarda, % 1-25'inin koryon villuslarında, % 2-8'inin fetal sıvılarda bulunduğunu saptamışlardır. Bu durum adı geçen dokularda eritritol varlığına bağlanmıştır. Eritritol brucellaların üremesini hızlandıran, in vitro deneylerde bakterinin hücre içinde çoğalmasını artıran bir karbonhidrattır. Sığır, koyun ve keçilerde eritritolün yüksek oranda bulunduğu fetal eklere organotropizm olmaktadır. Eritritol insan fetüs ve eklerinde yoktur. Bu nedenle insanda brusellozisten ileri gelen düşükler diğer infeksiyon hastalıklarında olanlardan fazla değildir (1,11,12,13). Yüce ve Ural insanda 100 spontan abortus ve missed abortus olgusunun hiç birinde ne bakteriyolojik, ne de serolojik olarak brusellozis saptayamamışlardır (23).

II-c. EPİDEMIYOLOJİ

İnsan brusellozisinin esas kaynağı koyun, keçi, sığır gibi evcıl hayvanlardır. Brucella bakterileri bu hayvanların dışkı, idrar, süt, düşük materyeli ve diğer salgıları ile dışarı atılmaktadır. Genel olarak Br.melitensis koyun ve keçilerden, Br.abortus sığırlardan, Br.suis domuzlardan bulaşmaktadır. Br.canis infeksiyonlarından ise köpekler sorumlu tutulmaktadır. At, katır, buffalo, ren geyiği, karaca, sıçan, fare ve yabani tavşanlarda infeksiyon görülebilmektedir (1,4,5,13).

Vershilova Rusya'da 50 den fazla vahşi omurgalı türünün doğal koşullarda brucella konağı olduğunu saptamıştır. Hastalık infekte hayvan bulunan sürüleri ısırarak eklem bacaklılar ile sağlıklı hayvanlar ve vahşi kemiricilere nakledilebilmektedir. Böylece infeksiyon eklem bacaklılar aracılığı ile vahşi kemiriciler arasında yayılabilmekte ve doğal bir infeksiyon odağı oluşmaktadır. Deneysel olarak Ixodidae, Gamacidae familyalarına ait 20 den fazla eklem bacaklı infekte edilebilmiş ve 14 tür eklem bacaklı doğal koşullarda infekte bulunmuştur (24).

İnsan brusellozisinde en sık görülen etken Br.melitensistir. Brusella türlerinin dağılımı bir bölgede beslenen hayvan çeşitleri

ile ilgilidir. Yurdumuzda ve diğ er Akdeniz ÷lkelerinde Br.melitensis, Kuzey Avrupa ÷lkelerinde Br.abortus infeksiyonları sıktır. Br.suis infeksiyonları Kuzey ve Güney Amerika, Güneydoğ u Asya'da endemik olarak bulunmakta olup, yurdumuzda saptanamamıştır. Br.canis infeksiyonları Kuzey ve Güney Amerika'da, Japonya'da, Orta Avrupa'da gör÷lmektedir (1,4,5,6). Diker ve ark. 1984 yılında yaptıkları bir ç alışmada Bursa ve civarında brusellozis ş üpheli olgulardan alınan 123 serum örneğ inin 2 (% 1.6) tanesinde, Köksal ve ark. Adana ve civarında brusellozis ş üpheli 514 hastanın 43 (% 8.3) ünde Br.canis antikorlarını olumlu saptamışlardır (25,26). Br.ovis ve Br.neotomae ile insan infeksiyonları bildirilmemiştir (1,5,6).

Brucella bakterilerinin insana geç iş i sindirim, solunum, büt÷nlüğ ü bozulmuş deri ve mukoza yoluyla olmaktadır. İnsan dış ı memelilerin fetüs, süt, plasenta, semen, idrar ve etleri bulaşt ırıcı olabilmektedir. Piş memiş süt veya yeterince kaynatılmadan yapılan süt ürünleri infeksiyonun yayılmasında önemli rol oynamaktadır (1,3,4,5).

Hayvan yetişt iricilerinde, veterinerlerde, sütç ülerde, bu bakteri ile ç alış an laboratuvar personeline, mezbaha ç alış anlarında brusellozis daha sık gör÷lmektedir. İnfekte hayvanların etleri, iç organları, kemik iliğ i, lenf bezlerinde bol miktarda bakteri bulundu-

ğundan, mezbahalarda et ürünlerinin hazırlandığı ve paketlenildiği bölümlerde çalışanlar deri, konjonktiva yoluyla bu bakterileri alabilmektedir. Sağlam deri bulaşmaya karşı dirençlidir. Epidemiyolojik önemi olmanakla beraber solunum yoluyla bulaşma laboratuvar çalışanlarında görülmektedir. Çiftçiler için bulaşmada sığır, domuz ve koyunların düşük materyelleriyle temas büyük risk teşkil etmektedir. Veteriner olgularının çoğu sığır immunizasyonu için aşı uygulaması (Br.abortus S19 suşu) sırasında kazaen oluşmaktadır (1,3,4,8).

Amerika Birleşik Devletlerinde erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir (1,2,4,7). Çocukluk çağında sık değildir, olguların sadece % 2.8-10.3 ü çocukluk çağında görülmektedir. Çocuklarda sütle bulaşmakta ve genellikle Br.abortus etken olmaktadır. Kongenital infeksiyon bildirilmemiştir. 20-50 yaş arasındaki erkeklerde daha fazla görülmesi bu kişilerin yaptıkları işlerle ilgilidir. İnsandan insana bulaşma bildirilmemiştir. İnsan idrar, süt, düşük ürünlerinden bakteri soyutlanmasına rağmen, bu salgı ve atıklarla bulaşma bildirilmemiştir. Gastrik aklorhidri ve tedavi gören peptik ülserli hastalarda gastrik asitin öldürücü etkisi olmadığından bu hastalarda brusellozis sıklıkla görülmektedir (1,27).

II-d. PATOGENEZ ve PATOLOJİ

Organizmaya giren bakteriler lenfatiklerle bölgesel lenf düğümlerine yerleşir, çoğalır, lenf yollarıyla kana karışır ve bakteriyemi yapar. Bakteriyemi sonucunda etken retikuloendotelial sistem organ ve dokuları olan karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf bezlerinde 0.2-2 mm çapında küçük granulomlar oluşturur. Bakteriler RES de hücre içi yerleşim gösterirler. Polimorf nüveli lökositler ve monositler tarafından fagosite edilen mikroorganizmler haftalar veya aylarca canlı kalabilmektedir. Bu yolla antikorlardan ve antibakteriyel ilaçlardan korunmaktadırlar. Bu durum bakteriyeminin yinelenmesini ve kronikleşme eğilimini açıklamaktadır (3,4,13,16).

Br.abortus hafif, süpüratif ve nadiren komplikasyonlarla seyreden sporadik olgulara neden olmaktadır. RES organlarında nonkazeöz granulomlar oluşturur. Br.suis destrüktif, süpüratif lezyonlarla karakterli lokal organ hastalıklarıyla kronik bir infeksiyon oluşturmaktadır. Oluşturduğu kazeöz granulomların görünümü tüberkülozdan ayırt edilememektedir. Br.melitensis ağır akut bir hastalık tablosu oluşturmaktadır. Br.abortus ve Br.suise göre daha ciddi komplikasyonları vardır. Br.canis infeksiyonu sinsi seyretmesi, yinelenmesi ile Br.abortus infeksiyonuna benzemektedir. Septik artrit hariç ol-

mak üzere lokalize hastalığa neden olmamaktadır (1,4,13).

Br.abortusum neden olduğu infeksiyonlarda karaciğer, dalak, kemik iliği, lenf düğümü biyopsisinde granulo­mlar sıklıkla bulun­maktadır. Kronik bruselloziste bu organlara ilaveten deri altı do­kusu, testis, epididim, ovaryum, böbrekler ve beyinde granulo­mlar bulunmaktadır. Bazan karaciğer, dalak ve bacaklarda endoflebit bulu­nabilmekte ve bunlar pulmoner emboliye neden olabilmektedirler. Br. melitensis infeksiyonlarında karaciğer biyopsisinde granulo­m olma­dığı bildirilmesine rağmen, Ledro ve ark. Br.melitensis olgularında karaciğerde granulo­mların varlığını göstermişlerdir (4,13,28). Br. melitensis infeksiyonlarında plevral effüzyon ve pulmoner granulo­ma­töz apseler nadiren görülebilmektedir. Subakut hepatit ve sonucunda portal siroz gelişebilmektedir. Fatal olgularda safra kesesi, beyin, miyokart ve testislerde perivasküler plazma hücreleri ve lenfositler bulunabilmektedir (3,4).

II-e. KONAĞIN BAĞIŞIK YANITI

İnfekte insanların % 95 inden daha fazlasında antikor yanıtı oluşmaktadır. Tedavi edilmemiş tipik bir akut infeksiyonda ilk haf­ta içinde IgM tipindeki antikorlar yükselmekte, 3. ayda pik yapmak-

ta, kronikleşirse yüksek kalabilmektedir. Akut hastalığın başlangıcından 2 veya 3 hafta sonra IgG tipindeki antikorlar yükselmekte, 6-8 hafta yüksek seviyede kalmakta, kronikleşirse yüksek düzeyde kalmaktadır. IgG tipindeki antikorlar kronik infeksiyon tanısında yardımcı olmaktadır. IgA tipindeki antikorlar, IgG tipi antikorlardan hemen sonra yükselmektedir. Akut infeksiyondan sonra düşmüş olan IgM ve IgG antikorlarının artmış olarak bulunması, infeksiyonun yinelediğini göstermektedir. Özgül IgE tipi antikorlarının oluşumu bağışıklamaya karşı istenmeyen reaksiyonlarla uyumludur ve veterinerlerin allerjik deri döküntülerini açıklamaktadır (4,13, 20).

Bruselloziste sıvısal bağışıklık çalışmalarında normal insan veya hayvan soğuk serumlarının komplemanın varlığında bakterisidal olduğu gösterilmiştir. İmmün serumda opsonik aktivite, sindirme, makrofajlar tarafından bakterilerin öldürülmesi oluşabilmektedir (1,4,13).

Brucella infeksiyonuna karşı hücresel bağışıklığın önemli derecede rolü vardır. Hücresel immün yanıtı bozuk olan lenfomalı hastalarda brusellozis oranı yüksek bulunabilmektedir (1,4,13).

II-f. KLİNİK BULGULAR

İnkübasyon süresi bir kaç günden bir kaç aya kadar değişebilmektedir. Malta Humması, Dalgalı Ateş, Mal Hastalığı, Akdeniz Ateşi, Bang ateşi olarak da bilinen brusellozis ateş, terleme, kas ağrısı ve artrit ile seyreden akut bir klinik tablo olarak ortaya çıkabildiği gibi, değişik süreç ve belirtilerle ortaya çıkan klinik tablolar da oluşturabilmektedir. Klinik belirti vermeyen brusellozis, akut ve subakut brusellozis, kronik brusellozis ve lokalize brusellozis şeklinde 4 klinik tablo tanımlanmaktadır (3,4,5,6).

1. Klinik belirti vermeyen brusellozis:

Semptomsuz veya kliniği tanımlanmamış brusellozistir. Sadece serolojik olarak saptanabilir. Çiftçiler, veterinerler, mez-baha çalışanları gibi mesleklerdeki kişilerde bildirilmiştir. Mez-baha çalışanlarının % 50 sinde akut brusellozis öyküsü olmadığı halde, yüksek titreler saptanmıştır (3,4,5).

2. Akut ve subakut brusellozis:

Belirtiler: Akut ağır bir klinik tablo ile veya orta de-

recede belirtilerle başlayabilmektedir. Özellikle Br.melitensis toksik bir tablo oluşturmaktadır. Kırıklık, bitkinlik, üşüme, titreme gibi belirtiler özgül olmamakla beraber olguların % 90 ından fazlasında görülmektedir. İştahsızlık, kilo kaybı, kas ağrısı olguların 1/2 ile 2/3 kadarında vardır. Artralji olguların % 60 ında vardır. Daha az görülen belirtiler; nonproduktif öksürük, testiküler ağrı, dizüri, göz ağrısı, görme bulanıklaşmasıdır. Gerçek febris ondülans pek az hastada vardır (1,3,4).

Fizik inceleme bulguları: Ateş hastaların % 95 inden fazlasında vardır. Splenomegali oranı çeşitli yayınlarda % 25-50 arasında değişmektedir. Lenfadenopati % 14-25 arası olguda saptanmaktadır. Hepatomegali daha nadir görülmektedir. Özellikle Br.suis ve Br.melitensis infeksiyonlarında olmak üzere olguların % 10-35 inde lokalize organ tutulumları ve komplikasyonlar görülebilmektedir (1,3,4).

Özgül laboratuvar bulguları: Kan kültürü olguların % 10-30 unda olumludur. Br.melitensis infeksiyonlarında kan kültürü % 85 olumlu saptanabilmektedir. Serum antikorları Wright Aglütinasyon testi ile 1/160 ve üzerinde olumludur (3,4,5,6).

Özgül olmayan laboratuvar bulguları: Lökositoz veya lökopeni, relatif lenfositoz ve monositoz, orta derecede anemi saptanabilmektedir. Ayrıca lokal organ tutulumlarına göre anormal BOS bulguları, proteinüri, pansitopeni gibi bulgular saptanabilmektedir (3,4).

Brucella bakterilerinin hücre içi yerleşimlerinin sonucunda antimikrobiyal ajanlardan korunmaları dolayısıyla tedavi edilen olguların ortalama % 5 inde brusellozisin yinelediği görülmektedir. Yinelemeler genellikle 2-3 ay içinde oluşmakla beraber, iki yıl gibi uzun süre sonra yineleyen olgular da bildirilmiştir. Yinelemeler travma veya viral infeksiyonları takiben daha sık görülmektedir. Ateş, kırıklık, üşüme, titreme, terleme, artralji gibi belirtilerle birlikte, akut tablodan daha ağır seyredebilmektedir. Serolojik tanıda Coombs deneyi ve ELISA yararlı olmakta; önceki antikor düzeyine göre artma saptanmaktadır (1,3,4,29).

3. Kronik brusellozis

Belirtiler: Organ tutulumları dışında klinik tablonun bir yıldan daha fazla sürmesi kronik brusellozis olarak tanımlanmıştır. Akut hastalığı izleyen yinelemelerle, belli organlarda yerleşimle, antimikrobiyal tedaviye yanıt alınamamasıyla kronik brusellozis olu-

şabilmektedir. Baş ağrısı, halsizlik, depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve emosyonel duyarlılık gibi özgül olmayan belirtiler görülmektedir (4).

Fizik inceleme bulguları: Ateş % 25 den daha az olguda görülmektedir. Olguların % 50 sinde splenomegali, % 25 inde hepatomegali bulunmaktadır (3,4).

4. Lokalize brusellozis

Brusellozisin hemen hemen bütün organları tutabileceği bilinmektedir. Sıklıkla kemik, merkezi sinir sistemi, kalp, akciğer, dalak, testis, karaciğer, mesane ve prostat tutulmaktadır. Böbrek, göz, deri, yumuşak doku tutulumu da görülebilmektedir. Yerel infeksiyonlar hastalığın başlangıcının sinsi olmasıyla ilgili olup, kadınlarda daha siktir. Br.suis infeksiyonlarında daha sıklıkla görülmektedir (3,4,6,36).

4-a. İskelet sistemi tutulumu:

Bruselloziste % 60 dolayında kemik ve eklem tutulumları oluşmaktadır. Özellikle Br.melitensis infeksiyonlarında daha siktir.

En sık tutulum yeri vertebralar arası alanlardır ve bunların % 60 ı lumbosakral alandadır. Röntgende erken vertebral osteoporoz, anterior vertebral düzlük erozyonu, yoğunlukta artma ve papağan gagası osteofitler görülmektedir. Femur, humerus ve kaburgalarda osteomyelit enderdir. Artrit, ağırlık binen eklemlerde, özellikle dizde ve sakroiliak ekleme oluşmaktadır. Septik veya aseptik artrit görülmekte olup, aseptik artrit immun kompleks depolanmasıyla oluşmaktadır (4,36).

4-b. Sinir sistemi tutulumu:

Radikülit, nörit, miyelit, ensefalit, menenjit yalnız başlarına veya bir kaç bir arada görülebilmektedir. En sık meningoensefalit görülmektedir. Merkez sinir sistemi brusellozisi bazen fatal olabilmektedir. Olguların % 75 inde bulunmaktadır. Olguların % 60 ında serolojik olarak tanı koyulabilmektedir. I., III., VI., VIII. kafa çiftleri tutulabilmekle beraber en sık VIII. kafa çifti tutulmaktadır (4,30,31).

BOS bulguları: Basınç yükselmiştir, beyaz küre mm^3 de 100-500 civarındadır (mononükleer hücreler hakimdir), protein hafifçe artmıştır. Meningoensefalit komplikasyonları olarak adesiv araknoidit,

serebral tromboz, mikotik anevrizma görülebilmektedir (4,30,31).

4-c. Kardiyovasküler sistem tutulumu:

Endokardit, miyokardit, perikardit oluşabilmektedir. Brusellozisten ölen hastaların % 84 ünde otopside endokardit saptanmıştır. Bütün brusella tipleri endokardit oluşturabilmektedir. Endokarditli hastaların % 43 ünde altta yatan kapak hastalığı vardır ve aort kapığı en sık tutulmaktadır. Klinik belirtiler konjestif kalp yetmezliği, endokarditin periferik belirtileri ve büyük arter embolilerini kapsamaktadır (4,32,33).

4-d. Ürogenital sistem tutulumu:

Sistemik brusellozisli hastaların % 4-50 kadarının idrarında brucella bakterileri saptanabilmektedir. Testisler, ürogenital sistemde en sık tutulan organlardır ve yineleyen epididimo-orşitler oluşmaktadır. Prostat daha seyrek tutulmaktadır. Böbrek tutulumlu hastalar 3 farklı klinik durum göstermektedirler:

1. Proteinüri, hematüri, azotemi, püürü bulunan ve akut pyelonefrit veya akut nefrite benzer şekil.

2. Endokarditle birlikte olan ve idrar sedimentinde

bozukluk bulunan şekil. Biyopside fokal veya diffüz glomerulonefrit saptanmaktadır.

3. Kronik böbrek hastalığı şekli. Bu şekil klinik olarak tbc dan ayırt edilememektedir. Renal kalsifikasyonlar, apseler saptanabilmektedir (4,34).

4-e. Solunum sistemi tutulumu:

Brusellozis olgularının % 10-15 inde bronşit, pnömoni, plörezi, ampiyem, akciğer absesi gibi akciğer hastalıkları oluşabilmektedir. Solunum sistemi tutulumları akut veya kroniktir, kronik tutulum fibrotikleşme eğilimindedir (4).

4-f. Karaciğer ve safra kesesi tutulumu:

Hem akut, hem de kronik bruselloziste karaciğer bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Akut tabloda karaciğer biyopsisinde nonkazeöz granuloimler nonspesifik hepatiti açıklamaktadır. Süperatif komplikasyonlar Br.suis infeksiyonlarında oluşmaktadır. Brusellozis sonucu mikronodüler siroz gelişmiş olgular bildirilmiştir. Kolesistit enderdir. Hepatik tutulum antimikrobiyal tedaviye iyi yanıt vermektedir (4,36).

4-g. Dalak tutulumu:

Radyolojik incelemede dalakta solid, dairesel kalsifikasyonlar görülmektedir. Hipersplenizm oluşursa pansitopeni ile sonuçlanmaktadır. Ağır hipersplenizm olduğunda splenektomi uygulanması gerektiğini savunanlar vardır (4).

4-h. Deri ve yumuşak doku tutulumu:

Deri ve yumuşak doku tutulumu sık değildir. Deri tutulumunda papül, makül, makülopapül, skarletiform döküntü, impetigo, ekzamatik döküntü, psöriazise benzer döküntü, purpura, eritema nodosum görülebilmektedir. Br.melitensisin neden olduğu epidermal kistler bildirilmiştir. Makülopapüller ve purpurik lezyonlardan yapılan biyopside granüloamatöz vaskulit gözlenmiştir (4,35).

4-i. Göz tutulumu:

Saf oftalmopati, keratit, retinopati ve uveitten ibarettir. Nörooftalmolojik tutulum, optik nörit ve atrofi ile karakterli olmasına rağmen, papillit, papil ödemi, optokiazmik araknoidit ve optik nöromiyelit de görülebilmektedir (4).

4-j. Kan bulguları:

Orta derecede anemi, hipersplenizme bağlı pansitopeni görülebilmektedir. Seyrek görülen bozukluklar; hemolitik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon ve otoimmün temele bağlı, malign histiositi taklit eden pansitopenidir (3,4). Crosby ve ark. 38 brusellozisli hastanın % 74 ünde anemi, % 45 inde lökopeni, % 21 inde nötropeni, % 63 ünde lenfopeni, % 39.5 inde trombositopeni ve bir hastada protrombin zamanında uzama saptamışlardır (40).

II-g. PROGNOZ

Bruselloziste tedavi edilmemiş olgularda bile ölüm oranı düşüktür. Ancak tedavi edilmemiş olgularda klinik tablo uzun süre seyretmekte ve kişinin çalışma gücünü, psikolojik yapısını bozmaktadır. Yeterli antimikrobiyal tedavi ile ölüm, yinleme ve komplikasyonların oranı azaltılmaktadır. Ölüm genellikle endokardit, mikotik anevrizma rüptürü, ensefalit ve intihardan dolayı oluşmaktadır (1,3,4).

II-h. TANI YÖNTEMLERİ

Akut brusellozis olgularında tipik belirtilerin eşliğinde, in-

fekte hayvanlarla veya süt ürünleriyle temas öyküsünün varlığıyla klinik tanı konulabilmektedir. Laboratuvar tanısı için mikroorganizmanın soyutlanması ve serolojik tanı yöntemleri kullanılmaktadır (4, 5,6,10).

1. Etkenin Soyutlanması:

Kan kültürü hastalığın akut döneminde yararlıdır ve akut olguların % 10-30 unda olumlu olabilmektedir. Akut Br.melitensis infeksiyonlarında % 85 e kadar üretilebilmektedir. Kronik olgularda kan kültürü genellikle olumsuzdur (4,11,13). Brucella bakterilerinin hücre içi yerleşiminden dolayı kronik olgularda kemik iliği kültürü kan kültüründen daha fazla oranda olumlu olabilmektedir (4,13). Merkez sinir sistemi bulguları varsa BOS kültürü yapılmalıdır. Ayrıca apse materyeli, lenf bezi, karaciğer biyopsi materyeli, eklem sıvısı da bakteriyolojik incelemede kullanılmaktadır (4,13,18).

İlk izolasyonlarında geç ürediklerinden dolayı kültürlerin 4-6 hafta bekletilmesi gerekmektedir. Kültür ortamı olarak serum dekstroz agar, gliserol dekstroz agar, serumlu patatesli agar, trypticase agar, serumlu brucella agarı, Castenada şişesi içinde albüminli buyyon besiyerleri kullanılmaktadır. Ekimler çift yapılmalı, birisi normal atmosferik ortamda, diğeri % 10 CO₂ içeren ortamda inkübe edilmelidir.

Kan kültürü için Castenada şişesi içinde albüminli buyyon veya trypticase soy agar önerilmektedir (11,12,13,16).

2. Serumda Antikor Arama Yöntemleri:

Brusellozisli hastalarda aglütinin, presipitin, opsonin ve kompleman birleştirici antikorlar oluşmaktadır. Sıvısal bağışıklığı oluşturan bu antikorların koruyucu değerleri fazla olmamakla birlikte, serolojik tanıda önem taşımaktadırlar. Bruselloziste bağışıklığın hücre sel bağışıklıkla ilgili olduğu gösterilmiştir. Serolojik deneylerde tepkimeye giren antikorların immunglobulin tipleri değişiktir. Aglütinasyon deneylerinde başta IgM olmak üzere IgG₂ ve IgA tepkimeye girmektedir. Kompleman bağlayan antikorlar ise IgG₁ ve daha az olarak IgM tipi antikorlardır (4,13,37).

Brusellozis tanısında kullanılan serolojik deneyler şunlardır: Aglütinasyon deneyleri, kompleman birleşmesi, radio-immuno-assay (RIA), immuno floresan (IFA), enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA), karşıt immünelektroforez deneyi (4,13,18,37,38).

2-a. Aglütinasyon Deneyleri:

Aglütinasyon deneylerinde farklı ülkelerde ve hatta aynı ülkede farklı laboratuvarlarda değişik yoğunlukta antijenler kulla-

nildiğinde aynı serumla değişik sonuçlar alınmaktadır. D S Ö bu deneylerin standart hale getirilmesi için Internasyonal Standart Anti-Brucella Abortus Serumu (IsabS) tanımlamış ve deneylerde kullanılan antijenin bu serumla titre edilerek aktivitesinin belirlenmesini önermiştir (12,18). Dr. Stabloforth tarafından hazırlanan bu serum 1968 yılında yeniden gözden geçirilip 0.09552 mg IsabS in antikor aktivitesi 1 I.Ü. olarak belirtilmiştir. IsabS içinde 1000 I.Ü./ml antikor bulunmaktadır. Bu serum deneysel olarak Br.abortus biotip S 544 ile infekte edilmiş bir sığırdan elde edilmiştir. Yapısında başlıca IgG tipi antikorlar bulunmaktadır (12,18).

Aglütinasyonda kullanılan antijenin dayanıklı, antijenik özelliği yüksek, S formda, düşük virulanslı bir brucella suşundan hazırlanması gerekmektedir. D S Ö bu özelliklere uygun olan, ısıyla öldürülmüş Br.abortus S99 suşunun belli yoğunluktaki tuzlu su süspansiyonlarının kullanılmasını önermiştir (12,18). Yurdumuzda 1952 yılından bu yana Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Bakterioloji Laboratuvarında standartlara uygun antijen üretilmektedir (5,39,45).

Brusellozis tanısında kullanılan aglütinasyon deneyleri; Rose-Bengal Testi (RBT), Wright Aglütinasyonu Testi (WAT), Indirekt Coombs deneyi, 2-Merkaptoethanol deneyi (2-me), Mikroaglütinasyon Deneyi,

rivanolle aglütinasyon deneyi, indirekt hemaglütinasyon deneyleridir (4,5,18,37,38).

2-a-I. Rose Bengal Deneyi:

Antijen suspansiyonu % 8 oranında bakteri bulunacak şekilde hazırlanarak Rose Bengal boyası ile boyanmaktadır. Hızlı sonuç verdiği için hayvan ve insan kitle taramalarında kullanılmaktadır. Fakat bazı aşılı hayvanlarda da olumlu sonuç verdiği için aşı ile infeksiyonu ayıramamaktadır (1,12,18,41).

2-a-II. Wright Aglütinasyon Deneyi (WAT):

WAT da seri olarak alınan serum örneklerinde antikor titresinin 4 kat ya da daha fazla yükselmesiyle veya tek bir örnekte 1/160 ve üzerindeki sulandırılmalarda aglütinasyon görülmesiyle tanı koyulabilmektedir. Ancak brusellozisin endemik olarak bulunduğu bölgelerde 1/320 ve 1/640 gibi yüksek sulandırılmaları ve üzerindeki aglütinasyonları tanı kriteri olarak kullananlar da vardır (1,4,42). WAT da Br.abortus, Br.melitensis, Br.suis e karşı oluşan antikorlar saptanmaktadır (1,4,25,26).

Yeterli tedaviye rağmen olguların % 5.7 sinde antikorlar bir

kaç yıl anlamlı titrede yüksek kalabilmektedir. Blokan antikorların varlığında prezon olayı ile düşük titrelerde yalancı negatif sonuç alınabilmektedir. Bazı bakteriyel antijenlerle çapraz reaksiyon oluşabilmekte, kronik infeksiyon ya da yinelemelerin ayırıcı tanısında WAT yetersiz kalabilmektedir (1,3,4,10). WAT ve İndirekt Coombs deneyleri ile seronegatif olgu % 1-2 dolayındadır. Kliniği brusellozisi düşündüren olgularda WAT ve İndirekt Coombs deneyi ile olumsuz sonuç alındığında, benzer hastalıklar ayırt edildiği takdirde, brusellozis tedavisine geçilip, tedaviden tanıya gidilebilmektedir (4,43,44).

Blokan antikorlar IgA ve IgG yapısında olup, özellikle subakut ve kronik bruselloziste, aglütinasyonu tam veya kısmen engellemektedir. Bir antikorum bir tek birleşme yeri varsa, yani antikör bir tek kollu ise veya iki kollu olduğu halde öteki kolu ile başka antijene yapışmıyorsa, o zaman antijen molekülleri arasında bağlantı kurulamayacağından aglütinasyon oluşamaz. Böyle antikörlerle birleşmiş antijenler, iki kollu antikörlerle temasa getirilirse bile artık aglütinasyon görülemez, çünkü eksik antikörler birleşme yerini tıkamışlardır (4,20,46).

Prezon fenomeni blokan antikörlere bağlı olarak gelişebileceği gibi, antikör fazlalığı nedeni ile eşdeğer antikör ve antijenin

bulunmamasına bağlı olarak da oluşabilmektedir. İleri sulandırım-
larda aglütinasyonu engelleyici faktörler azaldığından, aglütinas-
yon oluşabilmektedir. Çapraz antijenlere bağlı olarak Yersinia en-
terocolitica, Vibrio cholerae, Franciella tularensis infeksiyon-
larından ve kolera aşılamalarından sonra WAT da aglütinasyon veren
antikorlar oluşabilmektedir (4,12,13,20).

İnfeksiyonu geçirmiş kişilerin serumunda düşük titrelerde bu-
lunan IgM tipi antikorlar herhangi bir ateşli hastalık sırasında
anamnestik olarak ykselebilmektedir. İnfeksiyonu klinik belirtisiz
olarak geçirenlerde veya deri testi yapılmış kişilerde düşük titre-
lerde aglütinasyon oluşumu gözlenebilmektedir. Uzun süre saklanmış
kontamine serumların kullanılması, kullanılan antijenin uygun kon-
santrasyonda olmayışı, bakterinin fenol yerine formollü suspansi-
yonlarda bulunması gibi nedenler aglütinasyon oluşumunu engelleye-
bilmektedir (25,45).

2-a-III. İndirekt Coombs Deneyi:

İndirekt Coombs deneyinin esası eksik antikorların arasını
bağlamak ve kafesi tamamlamaktır. Deneyin birinci aşamasında WAT
Çalışılmakta, ikinci aşamada tüplere Coombs serumu eklenmektedir.
Özellikle brusella yinelemeleri ve kronik brusellozis tanısında de-

gerlidir (5,18,20,29,46).

2-a-IV. 2-mercaptoethanol Deneyi (2-me):

IgG (7s) aglütininler 2-mercaptoethanole dayanıklı, IgM (19S) tipi aglütininler dayanıksız olduğundan, IgM tipi aglütininler 2-me ile parçalanarak IgG değerleri saptanabilmektedir. Bu deney insan kronik brusellozis infeksiyonu tanısında ve aşılı hayvanlar ile infekte hayvanların ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. WAT tan daha az duyarlı bir deneydir (4,18,19).

2-a-V. Mikroaglütinasyon Deneyi:

Mikroaglütinasyon tekniğindeki olumsuz bulgular WAT ile uyumlu olup, WAT da olumlu bulunan olgularda mikroaglütinasyon titreşi belirgin şekilde yüksek bulunmaktadır. Rose-Bengal ve kompleman birleşmesi deneylerine göre daha duyarlıdır (18,47).

2-b. Kompleman Birleşmesi Deneyi:

Akut olgularda çalışılabildiği gibi, özellikle WAT da olumsuz antikor yanıtı alınan kronik olguların tanısında değerlidir. 2-me deneyi ile eşit değerdedir ve prezon etkisi yoktur. Kompleman bir-

leştirici antikorlar aglütininlerden sonra oluşmakta, fakat aglütinilerden daha uzun süre serumda kalmaktadır (4,18,48).

2-c. İndirekt Fluoresan Antikor Deneyi (IFA):

Özel bir lam üzerine tesbit edilen brucella antijeni üzerine şüpheli hasta serumu eklenmekte, inkübasyon ve yıkama işlemleri uygulanmaktadır. Lam üzerindeki antijen antikor birleşmesini göstermek için ise fluorescein ile işaretlenmiş insan anti-globulin serumu kullanılmaktadır. Hasta serumunda özgül antikor varsa, fluorescein ile işaretli antiglobulin, antijene yapışmış antikor ile birleşerek fluorescein mikroskopta görünür hale gelmektedir. Deney brucellosis tanısında oldukça duyarlı ve özgül olup, iyi sonuçlar vermektedir (45).

2-d. Radio-İmmunoassay (RIA):

Bütün immünglobulinleri veya tek tek immünglobulin gruplarını saptamaya yaradığından akut veya kronik tabloların birbirinden ayırt edilmesini sağlamaktadır. WAT, 2-me, kompleman birleşmesi ve İndirekt Coombs deneylerinden daha duyarlıdır (4).

2-e. Enzyme-Linked-Immunesorbent-Assay (ELISA):

Özgül antijen ve antikor birleşmesini, antikora bir enzim bağliyerek aktivitesini izleme temeline dayanmaktadır. Toplam immü-noglobulinler veya tek tek immunglobulin grupları saptanabildiğinden, akut ve kronik tabloların ayırt edilmesini sağlamaktadır. RIA ile beraber en duyarlı deneydir (4,29,38,42).

3. Brucella Deri Testleri:

Deri testlerindeki immün yanıt, hücrenel bağışıklık ile ilgilidir. Brucellaların nucleoprotein yapısındaki antijenlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşmaktadır. Brusellozis şüpheli kişilerde tek başına veya serum aglütinini ile birlikte değerlendirildiğinde deri testinin bir anlamı olmadığı anlaşılmıştır (18,49).

4. Sütlerde Antikor Arama Yöntemleri:

Hayvan brusellozisi olgularının epidemiyolojik taraması amacıyla tam sütle veya süt serumuyla (whey) çeşitli deneyler çalışılmaktadır. Tam sütle süt ring test (SRT) ve süt pleyt test (SPT), süt serumu ile de whey aglütinasyon test (WAT), whey anti-globulin test (WAGT) ve whey Rose-Bengal test (WRBT) çalışmaktadır (22).

II-i. TEDAVİ

Brucellaların hücre içi yerleşiminden dolayı, hücre içine penetre olabilen antimikrobiyal ajanlar tercih edilmektedir (1,3,4).

Tetracyclinler: Uzun yıllardan beri brusellozis tedavisinde kullanılmaktadırlar. Hücre içine penetre olurlar, yüksek etkinlikleri klinik deneylerle kanıtlanmıştır. Bununla beraber tek başına verildiğinde yineleme oranı % 10-20 dir. Erişkinlere günde 2 g en az 21 gün verilmelidir (4).

Streptomycin: Tetracyclinlerle kombine olarak günde 1gm İM 14 gün kullanılmalıdır. Streptomycin+tetracyclin kombinasyonunda yineleme oranı % 1-10 a düşmekte ve lokalize infeksiyonların oranı da düşmektedir. Akut bruselloziste bu kombinasyon tercih edilmelidir (4).

Gentamycin: 1.7 mg/kg/gün dozunda tetracyclinlerle kombine olarak kullanıldığında klinikte etkili görünmektedir (4).

Trimethoprim+Sulfamethoxazole (TMP-SMZ): 160 mg+800 mg günlük dozunda 3-4 hafta kullanıldığında yineleme oranı % 37 dir. 480 mg+2400 mg günlük dozunda 3-4 hafta kullanıldığında yineleme oranı % 0.5-5 dir. Tetracyclin+Streptomycin tedavisinden sonraki yineleme-

lerde başarılı görülmüştür (3,4,51). Ancak TMP-SMZ nin tetracyclin+ streptomycin kombinasyonuna alternatif olamayacağı, yinelemelerin % 40' ı bulacağı şeklinde yayınlar da vardır (50).

Rifampicin: Fagositler içine ve merkez sinir sistemine mükemmel penetrasyonu dolayısıyla brusellozis tedavisinde ideal bir ajandır. Fare ve kobayların deneysel infeksiyonlarında tetracyclinlere göre daha üstün olduğu görülmüştür. Dozu 900 mg/gün dür. Özellikle kronik brusellozis tedavisinde tek başına veya TMP-SMZ ile kombine olarak kullanılabilir (3,4,31).

Lokalize brusellozis tedavisinde apse cerrahi olarak drene edilmeli ve streptomycin+tetracyclin veya TMP-SMZ verilmelidir. Endokardit tedavisinde erken valv replasmanı yanı sıra antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Merkez sinir sistemi tutulumunda rifampicin kullanılmaktadır (3,4). Yukarıdaki ilaç kombinasyonları dışında M S S brusellozisinde rifampicin+streptomycin, rifampicin+tetracyclin+streptomycin, TMP-SMZ+tetracyclin kombinasyonları ve bunlara ek olarak dexamethazon kullananlar da vardır (30,31).

II-j. KORUNMA

İnsanların brusellozisten korunması, doğrudan doğruya koyun,

keçi, sığır, domuz gibi evcil hayvanlardaki infeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu ile ilgilidir. Sütlerin pastörizasyonunu gerektiren kanunun çıkmasından, ayrıca inek ve domuzlarda hastalık eradikasyon programının başlatılmasından sonra A B D de insan brusellozisinin azalması yukarıdaki sözlerin kanıtlayıcısıdır. A B D de insan olguları 1947 yılında 6000 in üstündeyken, 1982 yılında 154 olguya düşmüştür (1,4,8).

İspanya ve Meksika'da keçilerin RevI ile aşılannmalarıyla insan brusellozisi azalmıştır. Rusya'da 5 milyondan fazla koyun modifiye S19 ile aşılanmış ve bazı olgulara rağmen brusellozisin kontrolünde iyi sonuçlar alınmıştır (52).

Hayvanlar arasındaki kontrol ve eradikasyonu için FAO/WHO Ekspertler Komitesi birbirine bağımlı başlıca 3 program önermektedir.

Bunlar şöyle özetlenebilir:

1. Hayvanları hastalıktan korumak: Hayvanlara infeksiyonun bulaşmasını önlemek için her türlü özel ve genel önlemleri almak, uygulamak, titizlikle sürdürmek, hastalık kaynaklarını ortadan kaldırmak.

2. İnfekte hayvanların kesimi: Bölgedeki sığırların tümü serolojik olarak taranarak infekte hayvanlar belirlenip, sağlamlar ayrılmalıdır. İnfekte hayvan sayısı çok fazla değilse hemen kesilmelidir.

Eğer çok fazla hasta hayvan var ise, bazı ülkeler böyle infekte hayvanları ayrı, özel bir yerde tutmaktadırlar. Replasman hayvanı buldukça bunları da kısım kısım kesime almaktadırlar. Zengin ülkelerde ise bir sürüde bir tek infekte hayvan saptanması o sürünün tümünden kesime gönderilmesi için yeterli bir neden sayılmaktadır.

3. Aşılama: Serolojik inceleme sonuçlarına göre 4-8 aylık dişi danalar S19 aşısı ile aşılanmalı ve damgalanmalıdırlar. Bunlar Brusellozisli hayvan bulunmayan barınaklarda ve meralarda özel bir bakım ile beslenmeye alınmalıdırlar. Ergin hayvanlar aşılanmazlar. Serviste kullanılan boğalar her 6 ayda bir serolojik ve bakteriyolojik olarak taranıp, hasta olanlar hemen ayrılmalıdır (53).

Sindirim yoluyla bulaşmada süt ve süt ürünleri çok önemlidir. Pişmemiş süttten peynir ve krema yağının yapımının önlenmesi, peynir ile yağların pastörize sütlerden yapılmasının sağlanması gerekmektedir. D.S.Ö. raporlarına göre birçok ülkede brusellozisin en başta gelen kaynağının pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri olduğu anlaşılmaktadır (1,4,8).

Ülkemizde sindirim yolu ile bulaşan brusellozis oranı diğer ülkelere göre çok daha yüksektir. Çünkü, bilindiği gibi taze teneke peyniri hayvandan süt sağılır sağılmaz mayalanmakta ve özellikle köylerde bu peynir hemen kullanılmaktadır. Halbuki böyle peynirlerin

yeterince tuzlanarak en az iki ay bekletildikten sonra yenmesi uygundur. Halkımızın, özellikle köylümüzün bu konuda basın ve yayın araçları ile aydınlatılması, ayrıca bütün mandıraların belediyeler tarafından çok iyi denetlenmesi, her peynir tenekesinin üzerinde mayalanma tarihlerinin bulunma zorunluluğunun getirilmesi gerekmektedir (8).

Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı tarafından 26 yılda gerçekleştirilebilecek ve mali portresi 28.7 milyar lira olan "Türkiye Bruselozis Mücadele Projesi" hazırlanmış ve 1983 yılında yürürlüğe konulmuştur. Bu proje 2009 yılında sona erecek ve ülkemiz ekonomisine 218 milyar liralık bir katkıda bulunacaktır (53,54).

Doğrudan bulaşmanın önlenmesi için risk altında bulunan mez-baha işçilerinin, et paketleyicilerin, veterinerlerin, hayvan bakıcılarının önlem almaları gereklidir. Bu kişilerin eldiven ve tüm kollarını örten giysiler giymeleri, sıçramadan doğabilecek bulaşmaların önlenmesi için gözlük takmaları, küçük sıyrıkları varsa bunların üzerine aminoglikozitli pomatlar sürmeleri önerilmektedir. Direkt temas yoluyla bulaşma güzellik enstitülerinde dondurulmuş sığıra plasenta ve fetüs hücreleri süspansiyonları ile yapılan kozmetik tedavi sırasında da oluşabilmektedir. Bu nedenle güzellik enstitülerinde kullanılacak plasenta hücrelerinin sağlıklı sığırlardan

elde edilmesine özen gösterilmelidir (3,4,8).

Bruselloziste uygulanacak aşının hücrenel bağışıklık oluşturması gerekmektedir. Bu aşı canlı ve az virulan olmalı, yeterince bağışık yanıt oluşturabilmesi için bakteriler organizmada uzun süre kalmalıdır. Tüm bu özellikleri içeren ideal bir aşı henüz geliştirilmiş değildir. Bu konuda ilk deneme ölü aşı ile laboratuvarda çalışan elemanlar üzerinde uygulanmış, fakat iyi sonuç alınamamıştır. Daha sonra Lizbon'da Br.melitensis, Br.abortus ve Br.suis suşlarının içeren ve ml de 2×10^6 bakteri bulunacak şekilde ölü aşı hazırlanmış ve üç doz halinde uygulanmıştır. Bu aşı yan etki oluşturmamış, ancak gizli infeksiyona karşı bağışıklık oluşturabildiği halde masif kontamine kişilerde etkisi yeterli olmamıştır. Bunu izleyen yıllarda Br.abortus S19 suşu ile canlı aşı hazırlanmış, Brucella Ekspert Komitesi ve D.S.Ö. tarafından insanların da bununla aşılması önerilmiş, ancak bu öneri henüz uygulama alanına geçmemiştir. Son zamanlarda Rusya'da kurutulmuş canlı aşı kullanılmıştır. Jemann mezbaha işçilerinde bu aşı denemesini yapmış ve aşılanmaların hiç birinde hastalık oluşmamışken, aşılanmayanların % 20 sinde hastalık oluştuğunu saptamıştır. Bu denemelerin sonuçlarından da görüldüğü gibi insanların aktif korunması konusunda henüz tam bir başarıya ulaşamamıştır (1,4,8).

III - G E R E Ç v e Y Ö N T E M

III-a. HASTA GRUPLARI

Bir yıllık süre içinde (20 Mart 1988-30 Mayıs 1989) kırsal bölgelerde oturan iki ayrı gruptan toplam 1324 bireyde seroepidemi-yolojik brusellozis çalışması yapılmıştır.

1. Çalışma grubu: 1988 ve 1989 yılları Mart, Nisan, Mayıs aylarında Afyon ili Emirdağ ilçesine bağlı Bademli, Hamzahacılı, Gelincik, Incik, Karakuyu, Toklucak köylerinde seroepidemi-yolojik çalışma yapılan 6-80 yaşları arasındaki 1231 kişiden oluşmaktaydı.

2. Hasta grubu: 1988 ve 1989 yılları çalışmalarında Rose-Bengal, Wright Aglütinasyonu ve İndirekt Coombs deneyleriyle 1231 kişi içinde brusellozisli olarak saptanan 212 hastadan oluşmaktaydı.

3. Kontrol grubu: 1988 yılının Mayıs ayında Eskişehir ili Sivrihisar ilçesine bağlı Hamamkarahisar köyünde seroepidemi-yolojik

çalışma yapılan 6-80 yaşları arasındaki 93 kişiden oluşmaktaydı.

III-b. ÖRNEKLERİN ALINMASI

Seroepidemiyolojik çalışma için gidilen köylerde, çalışma ve kontrol gruplarındaki bireylerin yakınmaları kaydedildi, fizik muayeneleri yapıldı, kanları alındı. Toplanan kanlar buzluk içinde Eskişehir'e getirilerek, serumları ayrıştırıldı. Deneyler tamamlanmaya kadar serumlar -10°C de saklandı.

III-c. DENEYLER

Çalışma ve kontrol gruplarındaki toplam 1324 serumun tümüne Rose-Bengal deneyi çalışıldı. Rose-Bengal olumlu sonuç veren 199 serum ve Rose-Bengal olumsuz olan 1988 yılı çalışma, kontrol gruplarındaki 677 serumu Wright Aglütinasyonu (WAT) çalışıldı. 1988 ve 1989 yılları çalışmalarında Rose-Bengal olumlu olup, WAT değeri $1/80$ ve düşük dilüsyonlarda bulunan 57 serum ve 1988 yılı çalışmasında Rose-Bengal olumsuz olup, WAT değeri $1/80$ ve düşük dilüsyonlarda bulunan 123 serumu indirekt Coombs Deneyi çalışıldı. 1989 yılı çalışmasında Rose-Bengal olumsuz bulunan 448 serumu WAT ve İndi-

rekt Coombs deneyi çalışılmadı.

a. Rose-Bengal Deneyi:

Deneyde Pendik Hayvan Hastalıkları Merkez Araştırma Enstitüsünde Br.abortus S99 suşundan hazırlanmış antijen kullanıldı. Antijen +4^o C de saklandı. Deneyde antijen ve serum karışımlarının yayılmaması ve tepkimenin daha iyi değerlendirilmesi için selülozik boya ile çember şeklinde bölümlendirilmiş, 10x5 cm boyutlarında camlar kullanıldı.

Deneyin yapılışı (5,18,41,55):

1. İncelenecek serumdan Pasteur pipetiyle 0.03 ml alınarak aglütinasyon yapılacak cam üzerine damlatıldı.
2. Deneyden 10-15 dak önce buzdolabından çıkarılmış olan antijenden 0.03 ml candaki serumun yanına damlatıldı.
3. Serum ve antijen damlaları temiz bir tahta bağıet ile karıştırıldı.
4. Deneyin yapıldığı cam 4 dak rotasyon hareketiyle ileri geri hareket ettirildi. 4 dak nın sonunda deney değerlendirildi. İri taneli aglütinasyon (2+), hafif ince taneli aglütinasyon (1+), aglütinasyon olmaması olumsuz olarak değerlendirildi.

b. Wright Aglutinasyon Testi (WAT):

Kullanılan antijen Pendik Hayvan Hastalıkları Merkez Araştırma Enstitüsünden sağlandı. Antijen Br.abortus S99 suşundan hazırlanmış ve D S Ö'nün önerdiği şekilde ISabS ile standardize edilmişti. Antijen +4°C de saklanarak kullanımdan önce iyice çalkalanarak karıştırıldı.

Deneyin yapılışı (1,18,39,55):

1. Her bir serum için 8 adet kuru ve temiz 100 x 10 mm boyutlarında tüpler sıralandı. % 0.5 fenollü serum fizyolojikten birinci tüpe 0.8 ml, ikinciden başlayarak diğer 7 tüpe 0.5 ml koyuldu.
2. Birinci tüpe çalışılacak serumdan 0.2 ml eklendi. İyice karıştırıldıktan sonra, 0.5 ml ikinci tüpe koyuldu. Bu işleme aynı şekilde son tüpe kadar devam edildi. Son tüpten 0.5 ml alındı ve atıldı.
3. Tüplerin hepsine 0.5 ml sulandırılmış standart brucella antijeni eklendi. Böylece hasta serumu 1/10, 1/20, 1/40, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280 oranlarında sulandırılmış oldu.
4. Tüpler 37°C ye ayarlanmış etüvde 17-24 saat inkübasyon sonunda sonuçlar değerlendirildi.

5. 1/160 ve üzerindeki dilüsyonlardaki aglütinasyonlar olumlu olarak değerlendirildi.

c. İndirekt Coombs Deneyi:

Deneyde Pendik Hayvan Hastalıkları Merkez Araştırma Enstitüsünden elde edilen, Br.abortus S99 suşundan hazırlanmış Brucella Aglütinasyon Antijeni ve Pasmapharm Sera Gesmbh ve CO. KG. firmasından elde edilen tavşandan hazırlanmış anti-insan globulini kullanıldı. Anti-insan globulini +4°C de saklandı.

Deneyin yapılışı (18,20,45,55):

1. Deneyin birinci basamağı WAT da olduğu gibi çalışıldı. 37°C lik etüvde 17-24 saat bekletildikten sonra aglütinasyon titreleri okundu.
2. Aglütinasyon bulunmayan tüpler 2000 devir/dak 15 dakika santrifüj edildi. Üst sıvıları Pasteur pipetiyle atıldı.
3. Tüplerin dibindeki çöküntü sallanarak bozulduktan sonra, her tüpe 0.5 ml serum fizyolojik eklendi. Sulandırımın yüksek olduğu tüplerden başlanarak, Pasteur pipetiyle en az 10 kez karıştırılarak tekrar süspansiyonu yapıldı.

4. Tüpler 2000 devir/dak da tekrar 15 dakika santrifüje edildi.

5. Üçüncü ve dördüncü basamaklardaki işlemler toplam üç kez yinelenildi.

6. Tüplerdeki çöküntülere 0.45 ml serum fizyolojik eklendi. Anti-insan globulininden 0.05 ml bütün tüplere eklendi. Tüpler çalkalanarak karıştırıldı.

7. Tüpler 37°C lik etüvde 30-60 dakika inkübe edildikten sonra deney değerlendirildi.

III-d. BRUSELLOZİS OLGULARININ TEDAVİSİ

Brusellozis olgularına tetracycline (2 g/gün 4 hafta)+streptomycin (1 g/gün 15 gün) köylerinde kullanmaları önerildi. 15 yaş altındaki olgulara trimetopirim+sulfamethoxazole (TMP 6 mg/kg 4 hafta) önerildi (4, 5, 27, 51).

IV- B U L G U L A R

1988 yılında muayene edilen 714 kişiden 127 (% 17.7) kişinin serum örneğinde Rose-Bengal testi olumlu bulunmuştur. Rose-Bengal olumlu ve olumsuz tüm serumlara WAT ve İndirekt Coombs deneylerinin de çalışılmasıyla brusellozisli kişi sayısı 145 (% 20.3) e yükselmiştir. 1989 yılında 517 kişiden 69 (% 13.3) unun serumu Rose-Bengal olumlu saptanmıştır. Ancak Rose-Bengal olumlu 2 serum WAT ve İndirekt Coombs deneyleriyle hiç aglütinasyon vermediğinden, 1989 yılında brusellozisli kişi sayısı 67 (% 13) olarak kabul edilmiştir. 1989 yılında Rose-Bengal olumsuz 448 seruma WAT ve İndirekt Coombs deneyleri çalışılamamıştır. 1988 ve 1989 yıllarındaki brusellozisli hasta sayı ve oranları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

1988 yılı çalışmasında köyler içinde Gelincik köyünde brusellozis en yüksek oranda saptandı. Bu köyde 111 kişiden 39 (% 35) u

brusellozisli olarak bulundu.

Tablo I: Çalışma grubundan 6 köyde 1988 ve 1989 yıllarında Rose-Bengal olumluluğunun köylerde muayene edilen nüfusa oranları

K Ö Y	1 9 8 8		1 9 8 9	
	Çalışılan nüfus	RB + Sayı	Çalışılan nüfus	RB + Sayı
Bademli	151	17 (% 11.2)	53	5 (% 9.4)
Hamzahacılı	121	27 (% 22.2)	181	21 (% 11.6)
Gelincik	111	37 (% 33.3)	68	20 (% 29.4)
İncik	63	16 (% 25.2)	43	5 (% 11.6)
Karakuyu	116	5 (% 4.3)	83	11 (% 13.2)
Toklucak	152	25 (% 16.4)	76	7 (% 9.2)
TOPLAM	714	127 (% 17.7)	517	69 (% 13.3)

Tablo II: Çalışma grubundan 6 köyde Rose-Bengal, WAT, İndirekt Coombs deneyleri ile belirlenen hasta dağılımı (1988 yılı).

Köy	Çalışılan nüfus	Brusellozisli sayısı
Bademli	151	18 (% 11.9)
Hamzahacılı	121	29 (% 23.1)
Gelincik	111	39 (% 35)
İncik	63	18 (% 28.5)
Karakuyu	116	7 (% 6)
Toklucak	152	34 (% 22.2)
T O P L A M	714	145 (% 20.3)

Kontrol grubunda 93 kişiden 3 (% 3.2) ü Rose Bengal olumlu saptanırken, WAT ve İndirekt Coombs deneyleriyle brusellozisli olgu sayısı 6 (% 6.4) ya yükselmiştir. Kontrol grubu ile çalışma grubundaki brusellozisli hastaların sayı ve oranları arasındaki fark istatistiki olarak yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Çalışma grubuna dahil 1231 kişinin 751 (% 61) i kadın, 480 (% 39) i erkekti. Hastaların 125 (% 58.9) i kadın, 87 (% 41.1) si erkekti. 751 kadın içinde brusellozis oranı % 16.6, 480 erkek içinde brusellozis oranı % 18.1 olarak saptanmıştır. Olguların cinsiyetlere oranı yaklaşık 10 K/7 E olarak saptanmıştır. Çalışmamızda olguların cinsiyetlere dağılımı istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Kontrol grubunda 93 kişinin 51 (% 54.8) i kadın, 42 (% 45.2) si erkekti. Brusellozis olgularının 3 (% 50) ü kadın, 3 (% 50) ü erkekti. Kadınlar arasında brusellozis oranı % 5.8, erkekler arasında brusellozis oranı % 7.1 olarak bulundu.

Tablo III: Çalışma grubundaki olguların cinsiyetlere göre dağılımı.

Cinsiyet	Çalışılan sayı	Olgu sayısı	Cinsiyet içinde olgu oranı
Kadın	751 (% 61)	125(% 58.9)	% 16.6
Erkek	480 (% 39)	87(% 41.1)	% 18.1
TOPLAM	1231 (% 100)	212 (% 100)	% 17.2

Muayene edilen nüfusta yaş grubuna göre en yüksek oranda hasta 45-54 yaş grubunda saptandı. Bu yaş grubundaki 196 bireyin 46 (% 23.4) sı brusellozisli olarak bulundu. İstatistiki olarak olguların yaş gruplarına göre dağılımları arasında ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Tablo IV: 1988 ve 1989 yılları çalışma grubundaki olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

YAŞ GRUBU	ÇALIŞILAN SAYI	OLGU SAYISI
6-14	116	13 (% 11.2)
15-24	190	32 (% 16.8)
25-34	187	30 (% 16)
35-44	202	44 (% 21.7)
45-54	196	46 (% 23.4)
55-64	188	31 (% 16.4)
65-74	123	11 (% 8.9)
75-80	29	3 (% 17.2)
T O P L A M	1231	212

1988 ve 1989 yıllarında Rose-Bengal (1+) 30 olgunun 7 (% 23.3) sinde WAT değerleri 1/160 ve üzerinde olduğu halde, Rose-Bengal (2+) 160 olgunun 125 (% 74) inde WAT değerleri 1/160 ve üzerinde olumlu saptandı. Rose-Bengal (1+) 2 olguda (% 6.6) WAT da hiç aglütinasyon görülmedi.

Tablo V: Çalışma ve kontrol gruplarındaki Rose-Bengal (1+) 30 olgunun ve Rose-Bengal (2+) 169 olgunun WAT değerleri.

WAT Titresi	RB (1+)		RB (2+)	
	Sayı	%	Sayı	%
Negatif	2	% 6.6	0	% 0
1/10+	2	% 6.6	1	% 0.6
1/20+	5	% 16.7	2	% 1.2
1/40+	7	% 23.4	5	% 2.9
1/80+	7	% 23.4	26	% 15.3
1/160+	5	% 16.7	59	% 35
1/320+	2	% 6.6	30	% 17.8
1/640+	0	% 0	28	% 16.5
1/1280+	0	% 0	18	% 10.7
T O P L A M	30	% 100	169	% 100

Rose-Bengal negatif olup, WAT çalışılan 677 olgudan 551 (% 81.4) inde WAT da hiç aglütinasyon görülmezken, 123 (% 18) ünde 1/10 - 1/80 arası sulandırımarda, 3 (% 0.44) ünde 1/160 ve üzerindeki sulandırımarda aglütinasyon görüldü. WAT 1/1280 sulandırımaya dek çalışıldı.

Tablo VI: Rose-Bengal olumsuz 677 olgunun WAT değerleri.

Titre	Negatif	1/10+	1/20+	1/40+	1/80+	1/160+	1/320+ 1/1280+	Toplam
Sayı	555	38	45	26	14	3	-	677
Yüzde	81.4	5.6	6.7	3.86	2	0.44	0	100

1988 yılı çalışmasında Rose-Bengal olumsuz bulunan 132 olgudan 1989 yılında tekrar kan alındı. Bunlardan 19 (% 13.6)u Rose-Bengal olumlu saptandı. Bu serumların WAT değerlerinin de yüksek bulunmasıyla 1989 yılında % 13.6 oranında yeni brusellozis olgusu saptanmış oldu.

1988 yılı çalışmasında Rose-Bengal olumlu bulunan 127 olgunun 58 inden 1989 yılında yeniden kan alındı. 58 olgunun 41 (% 70.6) i Rose-Bengal olumlu, 17 (% 29.4) si Rose-Bengal olumsuz olarak bulundu. Rose-Bengal olumlu 41 olgunun WAT değerleri 1988 deki değerlerine göre şöyle bulundu: 6 (% 14.6) sinda yükselmiş, 3 (% 7.3) ünde aynı, 32 (% 78.1) sinde azalmıştı. Ayrıca 58 olgunun 11 inin yakınmalarının halen devam ettiği öğrenildi. 11 olgu WAT ve indirekt Coombs değerlerinin de 1988 e göre aynı düzeyde veya daha yüksek olmasıyla iyileşmemiş brusellozis olarak kabul edildi. Ancak yineleyen

brusellozis ya da kronik brusellozisten hangisi olduklarını ayırt etmeye klinik gözlemlerimiz ve laboratuvar bulgularımız yetersiz kaldı. İyileşmemiş 11 brusellozis olgusundan 3 ünün tetracyclin+streptomycin kombinasyonunu uygulamadıkları öykülerinden öğrenildi. Böylece tetracyclin+streptomycin kombinasyonuna rağmen 55 olgudan 8 (% 14.5) inin iyileşmemiş oldukları kanısına varıldı.

1988 yılında brusellozisli bulunup, 1989 yılında Rose-Bengal olumlu bulunan 41 olgunun 1989 yılındaki WAT sulandırılmaları şöyle bulundu: 30 (% 73) u 1/10 - 1/80 arası, 11 (% 27) i 1/160 ve üzerindekiydi. Aynı gruptan olup, 1989 da Rose-Bengal olumsuz 17 olgunun hiç birinde WAT değeri 1/160 ve üzerinde saptanamazken, 8 olguda hiç aglütinasyon gözlenmedi.

Rose-Bengal olumlu iken WAT da 1/80 ve daha aşağı sulandırılmalarla olumlu bulunan 57 olgunun İndirekt Coombs deneyinde 33 (% 57.9) ü bir kat veya daha fazla sulandırımında aglütinasyon gözlenirken, 24 (% 42.11) ünde sulandırımında yükselme saptanamadı. Ayrıca 57 olgunun 20 sinde WAT değeri 1/80 ve altında iken, İndirekt Coombs deneyinde 1/160 ve üzerinde saptandı.

Rose-Bengal olumsuz iken WAT değeri 1/80 ve daha düşük dilüsyonda saptanan 123 olgunun 21 inde (% 17) indirekt Coombs deneyiyle 1/160 ve üzerinde aglütinasyon gözlendi.

Rose-Bengal olumlu 199 olgunun ve Rose-Bengal olumsuz 677 olgunun WAT ve İndirekt Coombs sonuçlarına göre: Rose-Bengal (1+) sonuçların WAT a uyumu % 23.3, Rose-Bengal (2+) sonuçların WAT a uyumu % 79.9 olarak bulunmuştur. Rose-Bengal (1+) ve (2+) sonuçların toplamında WAT ile % 71.3, İndirekt Coombs ile % 81.4 uyum saptanmıştır. Rose-Bengal deneyinin duyarlılığı % 81.4, özgüllüğü % 96.45 olarak bulunmuştur.

Tablo VII: 1988 ve 1989 yılları çalışma gruplarındaki Rose-Bengal olumlu ve WAT değerleri 1/80 ve daha düşük olan 57 olgunun İndirekt Coombs sonuçları.

Titre	Sayı	Oran (%)
Aynı kalan	24	42.1
1 kat artan	19	33.4
2 kat artan	11	19.3
4 kat artan	3	5.2
T O P L A M	57	100.0

Tablo VIII: 1988 yılı çalışma ve kontrol gruplarında Rose-Bengal olumsuz ve WAT değeri 1/10 - 1/80 arasında olan 123 olgunun İndirekt Coombs sonuçları.

Titre	Sayı	Oran (%)
Aynı kalan	58	47.1
1 kat artan	34	27.6
2 kat artan	20	16.2
4 kat artan	11	9.1
T O P L A M	123	100.0

1988 yılında brusellozisli bulunan, 1989 da Rose-Bengal olumlu saptanan ve 1989 da WAT değeri 1/10 - 1/80 arasında olun 30 olguya İndirekt Coombs deneyi çalışıldı. 1989 yılındaki WAT değerlerine göre indirekt Coombs sonuçları şöyle bulundu: 16 (% 53.4) sında aglütinasyon titresinde yükselme bulunmazken, 14 (% 46.6) ünde yükselme saptandı.

1988 yılında brusellozisli bulunan 1989 da Rose-Bengal olumsuz olan 17 olguya İndirekt Coombs deneyi çalışıldı. 1989 yılındaki WAT değerlerine göre indirekt Coombs sonuçları şöyle bulundu: 9 (% 53) unda aglütinasyon titresinde yükselme bulunmazken, 8 (% 47) inde yükselme saptandı.

Tablo IX: 1988 yılında brusellozisli olan, 1989 da Rose-Bengal olumlu ve WAT değerleri 1/10 - 1/80 arasında olan 30 olgunun indirekt Coombs sonuçları.

Titre	Sayı	Oran (%)
Aynı kalan	16	53.4
1 kat artan	10	33.3
4 kat artan	4	13.3
T O P L A M	30	100.0

Tablo X: 1988 yılında brusellozisli olan, 1989 da Rose-Bengal olumsuz saptanan 17 olgunun indirekt Coombs sonuçları.

Titre	Sayı	Oran (%)
Aynı kalan	9	53
1 kat artan	5	29.4
4 kat artan	2	11.7
8 kat artan	1	5.9
T O P L A M	17	100.0

Çalışmamızda 218 brusellozis olgusunda en sık yakınma bel ağrısıydı (% 70.1). Olguların % 11.4 ünde Tablo XI deki yakınmaların

hiç birisi bulunamadı. Fizik inceleme bulgusu olarak en sık hepatomegali (% 16.5), saptanırken, 136 olguda (% 62.3) normal fizik bulgu saptandı. 218 olgunun 215 (% 88.5) inin hayvanlarının olduğu ve hayvanlarla yakın temasta oldukları, 3 olgunun (% 1.5) kırsal kesimde buldukları halde hayvan beslemedikleri öykülerinden öğrenildi. 1324 kişilik tüm çalışma ve kontrol gruplarının % 83 ünün hayvan besledikleri, % 17 sinin hayvan beslemediklerinin saptanmasıyla, hayvan besleyen 1099 kişi içinde 215 (% 19.5) i, hayvan beslemeyen 225 kişi içinde 3 kişi (% 1.3) brusellozisli olarak saptandı.

Hayvan besleyen 215 brusellozis olgusundan 165 (% 75.6) inin hayvanlarının son 6 ayda düşük yaptığı, 50 sinin (% 22.9) düşük yapmadığı öğrenildi.

Tablo XI: 218 brusellozis olgusunun yakınmaları.

Yakınma	Sayı	Oran (%)
Bel ağrısı	153	70.1
Diz ağrısı	142	65.1
Ateş	120	55
Terleme	109	50
Kas ağrısı	73	33.4
Zayıflama	69	31.6
Omuz eklemi ağrısı	25	11.4
Eklem şişliği	23	10.5
Yakınması olmayan	25	11.4

Tablo XII: 218 brusellozis olgusunun fizik bulguları.

Fizik bulgu	Sayı	Oran (%)
Hepatomegali	36	16.5
Splenomegali	7	3.2
Hepatosplenomegali	9	4.1
Eklem hareket kısıtlılığı	20	9.1
Lenfadenopati	18	8.2
Akciğerde raller	25	11.4
Orşit	0	0
Normal fizik bulgu	136	62.3

Tablo XIII: 218 brusellozis olgusu içinde hayvan besleyenlerde düşük olan ve olmayanlarla hayvan beslemeyenlerin oranları.

Hayvanla ilişki	Sayı	Olgu	Toplam olgu içinde oran (%)
Hayvanlarında düşük olan	802	165 (% 20.5)	75.6
Hayvanlarında düşük olmayan	297	50 (% 16.8)	22.9
Hayvan beslemeyen	225	3 (% 1.3)	1.5
T O P L A M	1324	218 (% 16.4)	100.0

V - T A R T I Ő M A

Brusellozis tüm dünyada yaygın zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. İnfekte hayvanlarla yakın temas veya pastörize edilmeden satılan infekte sütler, infekte çiğ süttten yapılan süt ürünleri ve veteriner denetimi olmaksızın yapılan hayvan kesimleri brusellozisin yayılmasına neden olmaktadır. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığına bildirilen brusellozis olgularının Türkiye'deki gerçek brusellozis oranını göstermediği düşünülmektedir. Brusellozisin değişik klinik belirtilerle seyretmesi, serum antikorlarının ortaya çıkarılmasındaki zorluklar, laboratuvar incelemesi yapılmaksızın uygun olmayan antibiyotiklerle ve yetersiz sürede tedaviye çalışılması tanıda karışıklıklara yol açmaktadır (2,7).

Türkiye'de çeşitli yıllarda yapılan seroepidemiyojik insan brusellozis çalışmalarında Golem (1949) 45 vilayetten frengi tanısı için gönderilmiş olan 1154 insan serumunda % 5.98, Arda (1955) deri

testi ile 1560 kişide % 22.3, Akyay (1957) Çifteler Harasında çalışmış 203 kişinin serumunda % 23.1 oranlarında olumlu reaksiyon saptamışlardır (14).

Ünel ve ark. (1970) nedeni bilinmeyen ateşle hastanelere başvuran 206 kişinin % 5 inde WAT, KBD ve İndirekt Coombs ile olumlu reaksiyon saptamışlardır (57).

Tezok ve ark. (1973) hayvanlarla yakın teması olmayan 1721 kişinin % 2.2 sinde, hayvanlarla yakın teması olan 177 kişinin % 11.8 inde WAT ile olumlu reaksiyon saptamışlardır (2).

Altay ve ark. (1979) brusellozis endemisi görülen Oltan köyünde yaptıkları bir çalışmada 97 kişiden 10 kişinin serumunu (% 10.3) WAT ile olumlu bulmuşlardır (7).

Günhan ve ark. (1988) Ege Bölgesinde sığır yetiştiricisi 128 kişiden 7 sinde (% 5.4) subklinik brusellozis saptamışlardır (58).

Çalışmamızda 1988 yılında 6 köyde 714 kişiden 145 (% 20.3) i Rose Bengal, WAT ve İndirekt Coombs deneyleriyle brusellozisli olarak bulunmuştur. 1989 yılı çalışmasında 517 kişiden 67 (% 13) si brusellozisli olarak saptanmıştır. 1989 yılı çalışmasında Rose-Bengal olumsuz serumlara WAT ve İndirekt Coombs çalışılmadığından brusellozis oranı biraz düşük çıkmıştır. 1988 yılında Rose-Bengal, WAT, İndirekt Coombs deneyleri olumsuz bulunan 132 olgudan 19

(% 13.6) u 1989 yılında yeni brusellozis olguları olarak saptanmıştır. Önceki seroepidemiolojik çalışmalar ülkemizde brusellozis olgularının arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamız Afyon ili Emirdağ ilçesi köylerinde büyük bir brusellozis salgını olduğunu vurgulamaktadır.

Koyun, keçi, sığır, domuz gibi memeli hayvanların brucella infeksiyonlarında üreme organları başta olmak üzere hemen hemen tüm vücut organ ve dokuları tutulmaktadır. Akut infeksiyonda düşükler çok sık görülmekte, hastalık kronikleştiğinde hayvanlarda düşük çok ender oluşmakta, buna karşın sütle bakteriler yıllarca dışarı atılmaktadır (11.12.13). Altay ve ark. brusellozis salgını görülen Oltan köyü halkının sahip olduğu hayvanlarda 1979 yılında önceki yıllara göre fazla sayıda düşük oluştuğunu bildirmişlerdir (7).

Çalışmamızda hayvanlarında düşük olan 802 bireyden 165 (% 20.5) i, hayvanlarında düşük olmayan 297 bireyden 50 (% 16.8) si, hayvan beslemeyen 225 bireyden 3 (% 1.3) ü brusellozisli olarak saptanmıştır. Bu bulgular hayvanlarda düşük oranının artmasıyla buna paralel olarak insan brusellozis olgularında artma olacağını ve bizim olgularımızın büyük çoğunluğunun hayvanlarla yakın temasla oluştuğunu göstermektedir.

Brucella bakterilerinin hücre içi yerleşimlerinden dolayı,

brusellozis tedavisinde hücre içine penetre olabilen antibiyotikler tercih edilmektedir. Akut brusellozis tedavisinde tetracycline (2 g/gün 28 gün)+streptomycin (1 g/gün 15 gün) önerilmektedir. Yineleyen brusellozis tedavisinde trimethoprim+sulfamethoxazole (TMP-SMZ) veya rifampicin, kronik brusellozis tedavisinde rifampicin tek başına veya rifampicin+TMP-SMZ önerilmektedir. Lokalize brusellozis-te cerrahi tedavi yanında streptomycin+tetracycline veya TMP-SMZ önerilmektedir (3,4,51). Son yıllarda tetracycline yerine streptomycinle kombine olarak günde tek doz alınan doxycycline kullananlar da vardır (29,36).

Brucella bakterilerinin hücre içi yerleşimleri sonucunda antimikrobiyal ajanlardan korunmaları dolayısıyla tedaviye rağmen yinelemeler oluşabilmektedir. Yinelemeler travma veya viral infeksiyonları takiben daha sık oluşmaktadır. Yineleme genellikle 2-3 ay içinde olmakla beraber, 2 yıl gibi uzun süre sonra yineleyen olgular da bildirilmiştir (4,29).

Tetracyclin+streptomycin kombinasyonu ile akut brusellozis tedavisinde % 1-10 yineleme bildirilmesine rağmen, Çolak tetracycline+streptomycin ile tedavi edilen 40 olguda % 10.81, Arıza ve ark. tetracycline+streptomycin kombinasyonu ile tedavi edilen 27 olgunun 4 (% 14.8) ünde, TMP-SMZ ile tedavi edilen 28 olgunun 13 (%46.6) ün-

de yineleme oluştuğunu bildirmişlerdir (4,50,51).

Çalışmamızda ilk kez brusellozis olarak saptanan olgular yakınma, fizik bulgu ve çalışılan serolojik deneylerin sonuçlarına göre akut veya subakut brusellozis kabul edilerek, tetracycline+streptomycin önerilmiştir. 15 yaş altındaki olgulara tetracyclinin yan etkileri göz önüne alınarak TMP-SMZ önerilmiştir.

1988 yılı çalışmasında brusellozisli olarak saptanan ve tetracycline+streptomycin tedavisini uyguladıkları öykülerinden öğrenilen 55 olgudan 8 (% 14.5) i yakınmalarının devam etmesi, WAT ve İndirekt Coombs sonuçlarının 1988 deki değerlere göre aynı veya yükselmiş olmasıyla, iyileşmemiş brusellozis olarak kabul edildi. Bu olguların kronik brusellozis ya da yineleyen brusellozisten hangisi olduklarını ayırt etmeye klinik gözlemlerimiz ve laboratuvar bulgularımız yetersiz kaldı. Olgularımızdaki tetracyclin+streptomycin tedavisine cevapsızlık oranı daha önce yapılan bazı çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Golem brusellozisli 100 olgunun cinsiyet dağılımını 2.7 K/1 E, Akyay % 58 erkek % 42 kadın, Sözen 59 olguda 36 E/23 K (14), Altay 27 olguda 14 K/13 E (1), Tezok 92 olguda 71 E/22 K (2) olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda çalışma grubuna dahil 1231 kişinin 751

(% 66) i kadın, 480 (% 39) i erkekti. Hastaların 125 (% 58.9) i kadın, 87 (% 41.1) si erkekti. Kadınlar arasında brusellozis oranı % 16.6, erkekler arasında brusellozis oranı % 18.1 olarak bulunmuştur. Olguların cinsiyet dağılımı, 10 K/7 E olarak saptanmıştır, önceki çalışmalara göre değişik oran göstermiştir.

Büyükkinacı brusellozisli 53 olguda yaş ortalamasını erkeklerde 33, kadınlarda 28 (48), Kiel her iki cinste 32 olarak (42) bildirmiştir. Tezok 92 hastada en fazla olgunun 21-40 yaş grubunda saptanmıştır (2). Çalışmamızda en yüksek hasta oranı 196 bireyin 46 (% 23.4) sında brusellozis saptanmasıyla 45-54 yaş grubunda bulunmuştur.

Büyükkinacı 53 brusellozis olgusunda hiç bir çocuk olgu bildirmemiştir (48). İnci ve Özkinay 37 çocuk brusellozis olgusu bildirmişlerdir (59). İngiltere'de 1972 yılında Hastalık Kontrol Merkezine bildirilen 184 brusellozis olgusunun sadece 4 ünün 0-14 yaş grubunda olduğu kaydedilmektedir (60). Bathwell ve Dalimpe İngiltere'deki brusellozisli olguların % 2.8-10.3 ünün çocuklarda oluştuğunu gözlemişlerdir (60). Feiz ve ark. brusellozisin çocuklarda ateşsiz seyretme oranını % 65 olarak bulmuşlardır (7).

Çalışmamızda 6-14 yaş grubundaki 116 bireyden 13 (% 11.2) ü

brusellozisli olarak saptanmıştır. 13 olgunun toplam 212 olguya oranı % 6.1 dir. Brusellozis olguları çocukluk yaş grubunda daha seyrek görülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Akut bruselloziste % 90 dan fazla olguda kırıklık, ateş, üşüme gibi semptomlar vardır. % 50-70 olguda iştahsızlık, kilo kaybı, kas ağrıları bulunmaktadır. Kronik brusellozis olgularında baş ağrısı, halsizlik, depresyon, anksiyete, uykusuzluk gibi özgül olmayan belirtiler görülmektedir (3,4). Tezok 92 olgunun hepsinde (% 100) ateş ve terleme, % 89 unda eklem ağrısı yakınmaları (2), Altay klinikte yatan 20 olgunun 17 sinde yüksek ateş, 9 unda eklem ağrısı (7), Çolak klinikte yatan 40 olgunun hepsinde (% 100) ateş, % 70 inde terleme, % 17.5 inde bel ağrısı (51), Kılıçturgay 53 olgunun % 81.1 inde ateş, % 83 ünde terleme, % 5.3 ünde bel ağrısı, % 17 sinde zayıflama (61), Crosby 38 olgunun % 95 inde ateş, % 55 inde eklem ağrısı, % 52 sinde kas ağrısı, % 8.8 inde artrit bildirmiştir (40).

Yakınma olarak olgularımızda en sık bel ağrısıyla (% 70.1) karşılaştık. Diğer yakınmalar, diz ağrısı % 65.1, ateş % 55, terleme % 50, kas ağrısı % 33.4, zayıflama % 31.6, omuz eklemi ağrısı % 11.4, eklem şişliği % 10.5 oranlarında bulunmuştur. Olguların

% 11.4 ünde hiç bir yakınma saptayamadık. Olgularımızdaki yakınma oranları diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmamız seroepidemiolojik bir saha taraması olduğu için, hastalarımızı yeterli sürede izleyemediğimizden yakınmaları düşük oranlarda saptadığımız kanısına vardık.

Akut ve subakut brusellozis olgularının % 25-50 sinde splenomegali, % 14, 25 inde lenfadenopati saptanmaktadır. Hepatomegali daha seyrek görülmektedir (1,3,4). Tezok 92 olguda hepatomegali % 66.3, splenomegali % 53.2, Altay 20 olguda hepatosplenomegali % 75, lenfadenopati % 30, Crosby 38 olguda hepatomegali % 87, splenomegali % 61, lenfadenopati % 50, orşiepididimit % 8.8, Çolak 40 olguda hepatomegali % 30, splenomegali % 25, hepatosplenomegali % 10, orşit % 5, Kılıçturgay 53 olguda hepatomegali % 47.1, splenomegali % 50.9, orşit % 1.8 oranlarında bildirmişlerdir (2,7,40,51,61).

Bizim çalışmamızda toplam 218 brusellozis olgusunda hepatomegali % 16.5, splenomegali % 3.2, hepatosplenomegali % 4.1, eklem hareketlerinde kısıtlılık % 9.1, lenfadenopati % 8.2, akciğerde raller % 11.4 oranlarında saptadık. Olguların % 62.3 ünde hiç bir fizik bulgu saptayamadık. Yakınmalarda olduğu gibi fizik bulgular da çalışmamızda diğer çalışmalara göre düşük oranlarda bulunmuştur. Seroepidemiolojik bir çalışma yaptığımızdan, fizik bulguların düşük oranlarda bulunmasının hastaları yeterli sürede izleyememiş olduğumuzdan

kaynaklandığı kanısına vardık.

Brucella bakterilerinin üretilmeleri için özel besiyerleri gerekmesi, fakültatif hücre içi paraziti olmaları, tanıdan önce alınan antibiyotikler üremelerini zorlaştırmaktadır. Kan kültürü akut olgularda yararlıdır ve akut olguların % 10-30 unda olumlu olabilmektedir. Akut Br.melitensis olgularında % 85 e kadar üretilmektedir. Kronik olgularda kan kültürü genellikle olumsuzdur ve kemik iliği kültüründe daha fazla oranda üretilmektedir. Tüm bu nedenlerle brusellozisin tanısında serolojik deneyler daha yaygın olarak kullanılmaktadır (3,4,10).

Günümüzde brusellozis tanısında kompleman birleşmesi, 2-mercaptoethanol, Radio-Immuno-Assay, immunofloresans, ELISA gibi serolojik yöntemler kullanılmakla birlikte; en yaygın kullanılanlar Rose-Bengal, Wright aglütinasyonu ve İndirekt Coombs deneyleridir (4, 18,37,38).

Rose-Bengal deneyi hızlı sonuç verdiği için hayvan ve insan kitle taramalarında kullanılmaktadır. Fakat bazı aşılı hayvanlarda da olumlu sonuç verdiği için aşı ile infeksiyonu ayıramamaktadır (12, 18,41).

Wright aglütinasyon deneyinde (WAT) seri olarak alınan serum

örneklerinde antikor titresinin 4 kat ya da daha fazla yükselmesiyle veya tek bir örnekte 1/160 ve üzerindeki sulandırımelerde aglütinasyon görülmesiyle tanı koyulabilmektedir. Yeterli tedaviye rağmen olguların % 5-7 sinde WAT da bir iki yıl olumlu sonuçlar alınabilmektedir. Blokan antikor varlığında, antikor fazlalığı nedeniyle düşük sulandırımelerde prezon olayı oluşabilmekte ve aglütinasyon olumsuz olabilmektedir. Blokan antikorlar IgA ve IgG yapısında olup, özellikle subakut ve kronik brusellozis olgularında oluşmakta ve aglütinasyonu tam veya kısmen engellemektedir. Wright Aglütinasyon deneyi akut brusellozis olgularının tanısında yararlı olmasına rağmen, kronik infeksiyonların ve yinelenmelerin tanısında yetersiz kalmaktadır (4,38,45,64).

İndirekt Coombs deneyinin temeli, antijene bağlanmış eksik antikorların arasını bağlamak ve kafesi tamamlamaktır. Özellikle yineleyen brusellozis ve kronik brusellozis olgularının tanısında yararlı olmaktadır (5,18,48).

Araştırmacılar Rose-Bengal, WAT ve İndirekt Coombs deneyleriyle karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmalarda bu üç deneyi birbirleriyle uyumlu bulmuşlardır. Büyükkınacı Rose-Bengal ile WAT arasında % 96.6, Rose-Bengal ile İndirekt Coombs arasında % 95 uyum bildirilmiştir (48). Alton (1975) kan ve lenf kültürleri yaptığı 262

sığırdan 79 unda Br.abortus üretmiş ve bunların hepsinde (% 100) Rose-Bengali olumlu bulmuştur (62).

Araj ve ark. akut bruselloziste; Rose-Bengal'in duyarlılığını % 97, özgüllüğünü % 100, WAT duyarlılığını % 92, özgüllüğünü % 100 olarak bildirmişlerdir. Araj ve ark. kronik bruselloziste Rose-Bengal'in duyarlılığın % 64, özgüllüğünü % 100, WAT'ın duyarlılığını % 45, özgüllüğünü % 100 olarak bildirmişlerdir (63). Klerk ve Anderson WAT'ı ELISA ile karşılaştırmışlar ve WAT'ın duyarlılığını % 92.3, özgüllüğünü % 100 olarak bildirmişlerdir (64).

Kılıçturgay ve ark. akut bruselloziste Rose-Bengalin duyarlılığını % 97.6, WAT ın duyarlılığını % 100 olarak bildirmiştir (61). Moyer ve ark. 1155 serumla yaptıkları çalışmada Rose-Bengalin duyarlılığını % 97-100, özgüllüğünü % 88-89 olarak bildirmişlerdir (38).

Morgan Rose-Bengalin kompleman birleşmesi ve WAT ile uyumunu % 97 olarak bulmuştur (65).

Russel ve ark. (1978) Rose-Bengali WAT ile karşılaştırdıklarında % 95.3 duyarlı, % 84.1 özgül bulmuşlardır. Kolera aşısı ile aşıllı ve tularemili şahısların serumları ile Rose-Bengalin olumlu sonuç vermediklerini gözlemişlerdir (66).

Bizim çalışmamızda Rose-Bengal (1+) 30 olguda WAT ile % 23.3

Rose-Bengal (2+) olgularda WAT ile % 79.9 oranlarında uyum saptanmıştır. Rose-Bengal (1+) ve (2+) olguların toplam sonuçlarına göre WAT ile % 71.3, İndirekt Coombs ile % 81.4 oranlarında uyum saptanmıştır. Rose-Bengalin sonuçları WAT ve İndirekt Coombs ile karşılaştırıldığında; Rose-Bengalin duyarlılığı % 81.4, özgüllüğü % 96.45 olarak bulunmuştur. WAT ve İndirekt Coombs çalışılan 180 serumun sonuçlarına göre WAT ve İndirekt Coombs deneyleri arasında % 77.2 oranında uyum saptanmıştır. Çalışmamızdaki Rose-Bengalin WAT ve İndirekt Coombs ile uyum oranları ve Rose-Bengalin duyarlılık ve özgüllük oranları diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar; Rose-Bengal deneyinin seroepidemiolojik çalışmalarda çabuk sonuç veren, duyarlı, özgül bir deney olduğunu göstermektedir.

İnsanların brusellozisten korunması, doğrudan doğruya koyun, keçi, sığır, domuz gibi evcil hayvanlardaki infeksiyonun kontrolü ve eradikasyonu ile ilgilidir. Sütlerin pastörizasyonunu gerektiren kanunun çıkmasından, ayrıca inek ve domuzlarda hastalık eradikasyon programının başlatılmasından sonra A.B.D. de insan brusellozisinin azalması bu sözlerin kanıtlayıcısıdır. A.B.D. de insan olguları 1947 yılında 6000 in üstündeyken, 1982 yılında 154 olguya düşmüştür (1,4,8).

İspanya ve Meksika'da keçilerin Rev I ile aşılınmalarıyla insan brusellozisi azalmıştır. Rusya'da 5 milyondan fazla koyun modifiye S19 ile aşılınmış ve bazı olgulara rağmen brusellozisin kontrolünde iyi sonuçlar alınmıştır (52).

Ülkemizde sindirim yoluyla bulaşan brusellozis oranı, diğer ülkelere göre çok daha yüksektir. Çünkü bilindiği gibi taze teneke peyniri hayvandan süt sağılır sağılmaz mayalanmakta ve özellikle köylerde bu peynir hemen kullanılmaktadır. Böyle peynirlerin yeterince tuzlandıktan sonra en az iki ay bekletilerek yenmesi uygundur. Halkımızın, özellikle köylümüzün bu konuda basın ve yayın araçları ile aydınlatılması, ayrıca bütün mandıraların belediyeler tarafından çok iyi denetlenmesi, her peynir tenekesinin üzerinde mayalanma tarihlerinin bulunma zorunluluğunun getirilmesi gerekmektedir (8).

Doğrudan bulaşmanın önlenmesi için risk altında bulunan mez-baha işçilerinin, et paketleyicilerin, veterinerlerin, hayvan bakıcılarının önlem almaları gereklidir. Bu kişilerin eldiven ve tüm kollarını örten giysiler giymeleri, sıçramadan doğabilecek bulaşmaların önlenmesi için gözlük takmaları, küçük sıyrıkları varsa bunların üzerine aminoglikozitli pomatlar sürmeleri gerekmektedir (3,4,8).

Bizim çalışmamızda Afyon ile Emirdağ ilçesine bağlı 6 köyde 1988 yılında 714 kişiden 145 (% 20.3) i, 1989 yılında 517 kişiden 67 (% 13) si brusellozisli olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar brusellozisin ülkemiz için ne denli kaygı verici boyutlara ulaştığını göstermekte ve "Türkiye Brusellozis Mücadele Projesi" nin ciddi ve kararlı bir şekilde uygulanmasının gereğine işaret etmektedir.

VI - S O N U Ç

1. 1988 yılı çalışmasında Afyon ili Emirdağ ilçesine bağlı 6 köyde 714 kişiden 145 (% 20.3) i, 1989 yılı çalışmasında 517 kişiden 67 (% 13) si brusellozisli olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar brusellozisin ülkemiz için ne denli kaygı verici boyutlara ulaştığını göstermekte olup, "Brusellozis Mücadele Projesi" nin ciddi ve kararlı bir şekilde uygulanmasının gereğine işaret etmektedir.

2. 1988 yılında kontrol grubu olarak çalışılan Sivrihisar ilçesi Hamamkarahisar köyünde 93 kişiden 6 (% 6.4) sı brusellozisli olarak saptanmıştır. Çalışma grubundaki köylerde 1988 yılında belirlenen % 20.3 lük brusellozis oranına karşılık, kontrol grubundaki brusellozis oranı düşük bulunmuştur. Çalışma grubundaki köylerde hayvanlara hiç brusella aşısı yapılmadığı, kontrol grubundaki köyde hayvanlara 1987 yılında brucella aşısı yapıldığı dikkate alındığında; hayvan aşılamalarının diğer önlemlerin yanında hayvan brusel-

lozisi ve buna paralel olarak insan brusellozisin eradikasyonundaki önemini göstermektedir.

3. Çalışma gruplarındaki brusellozis olgularının cinsiyetlere oranı yaklaşık 10 K/7 E olarak bulunmuştur.

4. Yaş grupları içinde en yüksek oranda hasta 45-54 yaş grubunda (% 23.4) saptanmıştır.

5. Çocukluk yaş grubu olan 6-14 yaş grubunda 116 bireyden 13 (% 11.2) ü brusellozisli olarak bulunmuştur.

6. 1988 yılında brusellozisli olarak belirlenen ve Tetracycline+Streptomycin tedavisini yeterli dozda kullandığı öykülerinden öğrenilen 55 olgudan 1989 yılında tekrar kan alınarak aynı deneyler çalışıldı. Bu olgulardan 8 (% 14.5) i yakınmaları, fizik bulguları ve serolojik deneylerin sonuçları değerlendirilerek tedaviye yanıtız olarak kabul edilmiştir. Ancak kronik brusellozis ya da yineleyen brusellozisten hangisi olduğuna karar vermeye klinik gözlemlerimiz ve laboratuvar bulgularımız yetersiz kalmıştır.

7. Hayvanlarında düşük olan 802 kişiden 165 (% 20.5) i, hayvanlarında düşük olmayan 297 kişiden 50 (% 16.8) si, hayvan beslemeyen 225 kişiden 3 (% 13) ü , brusellozisli olarak saptanmıştır. Bu bulgular hayvanlarda düşük oranının artmasıyla, buna paralel olarak insan brusellozis olgularında artma olacağını göstermektedir.

8. Brusellozisli olguların yakınmaları sıklık sırasıyla şu oranlarda bulunmuştur: Bel ağrısı % 70.1, diz ağrısı % 65.1, ateş % 55, terleme % 50, kas ağrısı % 33.4, zayıflama % 31.6, omuz eklem ağrısı % 11.4, eklem şişliği % 10.5 olarak saptanırken, olguların % 11.4 ünde bu yakınmalardan hiç birisi saptanamamıştır.

9. Fizik bulgu olarak olgularımızda hepatomegali % 16.5, splenomegali % 3.2, hepatosplenomegali % 4.1, eklem hareketlerinde kısıtlılık % 9.1, lenfadenopati % 8.2, akciğerde raller % 11.4 olarak saptanırken, olguların % 62.3 ünde hiç bir fizik bulgu saptanamamıştır.

10. Rose-Bengal (+1) 30 olgunun 7 (% 23.3) sinde, WAT değerleri 1/160 ve üzerinde, Rose-Bengal (2+) 169 olgunun 125 (% 74) inde, WAT değerleri 1/160 ve üzerinde saptanmıştır.

11. Rose-Bengal olumsuz 677 serumun 550 (% 81.5) sinde WAT da hiç aglütinasyon görülmemişken; 123 (% 18) ünde 1/10-1/80 arası sulandırımında, 3 (% 0.44) ünde 1/160 ve üzerindeki sulandırmalarda aglütinasyon gözlenmiştir.

12. Rose-Bengal olumlu, WAT değeri 1/10 - 1/80 arasında bulunan 57 olgunun 20 (% 35) sinde Indirekt Coombs değerleri 1/160 ve üzerinde saptanmıştır.

13. Rose-Bengal olumsuz, WAT değeri 1/10 - 1/80 arasında bulunan 123 olgunun 21 (% 17)inde İndirekt Coombs değerleri 1/160 üzerinde saptanmıştır.

14. Rose-Bengal olumlu 199 olgunun ve Rose Bengal olumsuz 677 olgunun WAT ve İndirekt Coombs sonuçlarına göre Rose-Bengal deneyinin duyarlılığı % 81,4 özgüllüğü % 96.45 olarak bulunmuştur. Bu sonuç Rose-Bengal deneyinin seroepidemiyojik çalışmalarda güvenle kullanılabilcek çabuk sonuç veren, duyarlı, özgül bir deney olduğunu göstermektedir.

VII- Ö Z E T

Bu çalışmada 1988 yılı Mart, Nisan, Mayıs aylarında Afyon ili Emirdağ ilçesine bağlı 6 köyde (çalışma grubu) ve Eskişehir ili Sivrihisar ilçesine bağlı Hamamkarahisar köyünde (kontrol grubu) seroepidemiolojik brusellozis çalışması yapılmıştır. Çalışma grubundaki 714 kişiden 145 (% 20.3) i, kontrol grubundaki 93 kişiden 6 (% 6.4) sı yakınma, fizik bulgu ve serolojik yöntemlerin değerlendirilmesiyle brusellozisli olarak saptanmıştır.

Çalışma grubundaki 6 köye 1989 yılı Mart, Nisan, Mayıs aylarında yeniden gidilerek seroepidemiolojik brusellozis çalışması yapılmış ve muayene edilen 517 kişiden 67 (% 13) si brusellozisli olarak bulunmuştur.

Brusellozisin serolojik tanısında Rose-Bengal, Wright Aglütinasyonu ve İndirekt Coombs deneyleri çalışılmış ve Rose-Bengal deneyinin duyarlılığı % 81.4, özgüllüğü % 96.45 olarak bulunmuştur.

VIII - K A Y N A K L A R

1. Hall W H : Brucellosis (Bacterial Infections of Humans. Ed.: Ewans, Feldman) , Plenum Pub. Corporation 1984, pp:119-31.
2. Tezok F Ö, Sağlam M, Gümrükcü E ve ark.: Türkiye'de insan brucella infeksiyonları. Mikrobiyoloji Bült., 4. s:341-49, 1969.
3. Hall W P, Khan M Y : Brucellosis (Infections Diseases Ed.: Hoeprich, P D). Harper and Row Pub. Philadelphia 1983, pp:1212-19.
4. Salata R A, Ravdin J I : Brucellosis (Principles and Practice Infections Diseases Ed.: Mandell, Duaglas, Bennett) New York Wiley and Sons, 1985. pp:1283-89.
5. Bilgehan H : Klinik mikrobiyoloji. Bilgehan Basımevi, İzmir, 1986. s:186-200.
6. Onul B : İnfeksiyon hastalıkları. 6. baskı, Ankara Ü. Basımevi 1980. s:715-26.
7. Altay G, Ata H, Gemici M ve ark.: Ankara'nın Oltan köyündeki brucellosis salgını. Mikrobiyoloji bült. 14. s:33-41, 1980.
8. Karakartal G: Brusellozdan korunmak için alınması gereken önlemler (I. Ulusal İnf. Hast. Kong. Kongre Kitabı). Bilgehan Basımevi. s:186-90, 1987.

9. Türkiye İstatistik Yıllığı 1987. Devlet İstatistik Ens. Matb. Ankara, 1988.
10. Töre O : Bruselloz tanısına ilişkin sorunlar (I. Ulusal Inf. Hast. Kong. Kongre Kitabı). Bilgehan Basımevi. s:160-65, 1987.
11. Freeman B A : Textbook of microbiology. 22. Ed., W.B. Saunders Co., 1985. pp:505-12.
12. Topley and Wilson's : Principles of Bacteriology and Immunity. 3. Ed. Rew by Wilson G.S. and Miles A.A. Butler and Tanner Ltd., London 1964. pp:1055-75.
13. Joklik W K, Willet H P, Amas D B : Zinsser microbiology. 18. Ed. Appleton-Centry-Crofts, 1984. pp:665-70.
14. Doğuer M, Yılmaz S : Türkiye'de brusellozis. Etlik Vet Bak. Der. 2:1, s:1-20, 1963.
15. Clarridge J E : Miscellaneous-gram-negative coccobacilli (Pathogenic Microbiology. Ed.: Howard J B). C U Mosby Co. Toronto 1987. pp:435-37.
16. Jawetz E, Melnick J L, Adelberg E A : Rewiew of Medical Microbiology. 17. Ed. Aplepleton and Lange 1987. pp:265-67.
17. Roop M R, Preston-Moore D, Bagchi T et al: Rapid idenfication of smoth brucella species with a monoclonal antibody. J Clin Microbiol No. 11, 25:2090-93, 1987.
18. Alton G G, Jones L M, Pietz D E : Laboratory techniques in brucellosis. 2. Ed. WHO monograph series. No.55, Geneva 1975.
19. Epidemiologie et prevention de la brucellose. Bulletin of the Wlt. Org. 57-2:153-60, 1979.
20. Stiles D P, Stoba J D, Wells J V: Basic and clinical immunology. Apleton and Lange. 6. Ed. 1987. p:567.

21. Canning P C, Roth J A, Tabatabai L B, et al: Isolation of components of brucella abortus responsible for inhibition of function in bovine neutrophils. J. Infect. Dis No.5, 152:313-21, 1985.
22. Canning P C, Roth J A, Deyoe L B: Release of S'-guanosine monophosphate and adenin by brucella abortus and their role in the intracellular survival of the bacteria. J Infect. Dis. No-3, 154:464-71, 1986.
23. Yüce K, Ural S: İnsanda spontan düşükler ve brusellozis. Türk Mikrobiol. Cem. Der., 3-4:104-8, 1985.
24. Özsan K, Fazlı A, Aktan M ve ark.: Ankara, Konya, Urfa ve Nevşehir'de yakalanan yabani hayvanlarda tularemi, brusellozis ve borreliosis yönünden araştırma. Mikrobiol. Bült. 10-4:413-21, 1976.
25. Diker S, İstanbulluoğlu E, Ayhan H ve ark.: Bursa bölgesindeki insanlarda brucella canis infeksiyonları üzerinde serolojik bir inceleme. Mikrobiol. Bült. 18:203-7, 1984.
26. Köksal F, Akan E, Başlamışlı L ve ark.: Brusellozis benzeri semptomları olan hastaların serumlarında Br.abortus, Br.canis ve C.Burnetti antikör düzeylerinin gösterilmesi. Mikrobiol. Bült., 22:5, s:132-41, 1988.
27. Behraman R E, Voughan V C, Nelson W E: Texbook of pediatrics. 13. Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia 1987. pp:611-12.
28. Ledio D, Lamas R L, Herries J M, et al: The presence of granulomes due to Br.melitensis in hepatitis. J Infect Dis., No.3, 147:606-7, 1983.
29. Pellicer T, Ariza T, Foz A, et al: Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. J Infect. Dis, No.5, 157:918-24, 1988.
30. Mouse A M, Koshy T S, Araj G F, et al: Brucella meningitis; presentation diagnosis and treatment—a prospective study of ten cases. J Med. New Ser., No.233, 69:873-85, 1986.

31. Bashir R, Al-Kawi Z, Harder E J, et al: Nervous system brucellosis: Diagnosis and treatment. *Neurology*. 35:1576-81, 1985.
32. Montes J, Rodrigues M A, Martin T, et al: Laboratory acquired meningitis caused Br.abortus strain 19. *J. Infect Dis* ; No.5, 154:915, 1986.
33. Gomes-Huelgas R, Mora M De, Porras J J, et al: Brucella acut pericarditis: Fortuitous or causal association. *J. Infect Dis.*, No.3, 154:544, 1986.
34. Doregatti C, Volpi P, Tarelli L T, et al: Acute glomerulonephritis in human brucellosis. *Nephron*, 41:365-66, 1985.
35. Vicario R F, Balgarda J, Samamaria J M, et al: Cutaneous vasculitis in a patient with acute brucellosis. *Derma*. 1-1:126-28, 1985.
36. Jayakumar R V, Al-Aska A K, Subesinghe N, et al: Unusual presentation of culture positive brucellosis. *Postgra Med J* , 64:118-20, 1988.
37. Gassin M, Courtien A L: Diagnostic serologique de la brucellosa humaine. *Biologie*, 19:4-14, 1978.
38. Moyer N P, Evins G M, Pigott N E, et al: Comparison of serologic tests for brucellosis. *J Clin. Microbiol.*, No.10, 25:1969-72, 1987.
39. Pendik Bakteriyoloji Enstitüsü Brucella Antijeni ile muayene tekniği talimatı.
40. Crosby E, Llosa L, Quesada M, et al: Hematologic changes in brucellosis. *J Infect. Dis.*, No.3, 150:419-23, 1984.
41. Pendik Bakteriyoloji Enstitüsü Rose-Bengal antijeni kullanma prospektüsü.

42. Kiel F W, Khan M Y: Analysis of 506 consecutive positive serologic test for brucellosis in Saudi Arabia. J. Clin Microbiol , No.8, 25:1384-87, 1987.
43. Karakartal G, Tekelioğlu S: Bir seronegatif bruselloz olgusu. İnf. Der., 1(2-3):133-35, 1987.
44. Bağdatlı Y, Emre S, Bursalı E: Brucella meningitleri ve seronegatif bir olgu. İnf. Der., 2(2):181-85, 1988.
45. Sarısayın F: İnsan ve hayvanlarda brusellozisin serolojik teşhisinde son gelişmeler. Mikrobiol. Der., 22 3/4:5, s.64-65, 1969.
46. Unat E K: Temel mikrobiyoloji. Sermet Mat., Kırklareli-Vize 1985, s:284-85.
47. Aşkun B: Brusellozun dolaylı tanımında mikroaglutinasyonun değeri. Türk Mikrobiol. Cem. Der., 2-3:88-92, 1986.
48. Büyükkınacı N: Brusellozis tanısında aglutinasyon, coombs Rose-Bengal, kompleman birleşmesi deneylerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Eskişehir 1982.
49. Sözen T H: Hayvanlarla temasta olan şahıslarda brucella insidansı. Uzmanlık tezi, 1965.
50. Arıza J, Gudiol F, Pallarés R, et al: Comparative trial of cotrimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. J Infect Dis., No.6, 152:1358, 1985.
51. Çolak H: Brusellozis: 40 olguda klinik, laboratuvar ve tedavi sonuçları. Mikrobiol. Bült., 21:110-16, 1987.
52. Hobson W: The theory and practice of public health. 4. Ed., Oxford Univ. Press, London 1975, pp:298-99.
53. Arda M: Türkiye'de hayvan brusellozunun genel durumu ve bruselloz mücadele projesi (I. Ulusal İnf. Hast. Kong. Kongre Kitabı). Bilgehan Basımevi, s:166-78, 1987.

54. Türkiye brucellozis mücadele projesi. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner İşleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 1982.
55. Sonnenwirth A C, Jannel L: Gradwohl's Clinical laboratory methods an diagnosis. 8. Ed., Most Co., 1980, pp:2305-7
56. Altan N: Bruselloz epidemiyolojisi (I. Ulusal İnf. Hast. Kong. Kongre Kitabı). Bilgehan Basımevi, İzmir. s:179-86, 1987.
57. Ünel S, Erdem R, Kavunoğlu İ, ark.: Brusellozis, tifo ve mahiyeti belli olmayan vak'alarla sağlam şahısların serumlarında brucella antikorlarının değişik testlerle aranması. Pendik Vet. Kont. ve Araş. Ens. Der., 3-1:58-68, 1970.
58. Günhan C, Karakartal G, Büke M ve ark.: Sığır yetiştiricilerinde brucelloz sıklığı, İnf Der , 2(2):177-80, 1988.
59. İnci R, Özkinay C: Çocukluk çağı brucellozunda hematolojik değişiklikler (I. Ulusal İnf. Hast. Kong. Kongre Kitabı). Bilgehan Basımevi, İzmir. s:231-32, 1987.
60. Street L M, Grant W W, Alva J D: Brucellosis in childhood. Pediatrics. 55-3:416-20, 1975.
61. Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre o ve ark.: Uludağ Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde izlenen brucelloz olgularının klinik ve serolojik analiz sonuçları. İnf Der , 1(4):257-63, 1987.
62. Alton G G, Rogerson B A: The serological diagnosis of bovine brucellosis an evaluation of the complement fixation, serum agglutination and Rose-Bengal test. Australien Vet J., 51-2:57-63, 1975.
63. Araj G F, Lulu A R, Mustafa M Y, et al: Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic brucellosis in human beings. J Hy Cam , 97:457-69, 1986.

64. Klerk E DE, Anderson R: Comparative evaluation of the enzyme-linked immunosorbant assay in the laboratory diagnosis of brucellosis. J Clin Microbiol., No.3, 21:381-86, 1985.
65. Brinley-Morgan M J, Mac Kinnon D J, Cullen G A: The Rose-Bengal plate agglutination test in the diagnosis of brucellosis. Vet. Rec., 85:636-41, 1969.
66. Russel A O, Patton C M, Kaufman A F: Evaluation of the card test for diagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol. 7:454-458, 1978.