



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

BRUSELLOZDA KAN SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
RESEPTÖR (suPAR) MİKTARININ TANISAL DEĞERİ

Dr. Meltem Öner TORLAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2014



T.C

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

BRUSELLOZDA KAN SOLUBLE ÜROKİNAZ PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
RESEPTÖR (suPAR) MİKTARININ TANISAL DEĞERİ

Dr. Meltem Öner TORLAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	22
Tartışma	29
Kaynaklar.....	36
Teşekkür.....	42
Özgeçmiş.....	43

ÖZET

Brusella, insanlarda endokardit, artrit, osteomyelit, menenjit gibi klinik tablolara yol açan gram negatif hücre içi yerleşimli bakteridir. Dünya çapında en yaygın görülen zoonozlardan biridir. Bruselloz hem insanlar hem de hayvanlar için yüksek morbiditeye sahiptir. Birçok gelişmekte olan ülkede önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Hastalığın kronikleşme riski ve yüksek morbiditesi nedeni ile etkili aşı ve yeni tanı belirteçlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bruselloz gibi intrasellüler yerleşim gösteren patojenlerin rol aldığı enfeksiyonlarda hücresel immün sistem önemli rol oynar. Bu tür intrasellüler patojenlere karşı koruyucu immünitede T hücresi alt grupları, sitokinler ve sitokinlerle aktive olan makrofaj ve lenfositler önemli görevler üstlenirler.

Soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörün çözünür formu olup, başlıca nötrofil, aktive T lenfositler ve makrofajlardan salınır. Plazma suPAR düzeyleri immün aktivasyonu gösterir. Tüberküloz, Human Immundeficiency Virus (HIV), sıtma, pnömokoksik pnömoni, sepsis, Kırım Kongo Kanamalı Ateş ve santral sisteminin viral enfeksiyonlarında düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle çeşitli enfeksiyonların tanısında ve tedavi takibinde kullanılabilen bir göstergedir.

Çalışmada, brusellozlu hastalarda serum suPAR düzeyleri ile kontrol grubu serum suPAR düzeyleri arasında fark olup olmadığının tespit edilmesi ve bunun tanısal değerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Bu amaçla brusellozlu 46 hasta (21 akut, 15 subakut, 10 kronik) ile 35 sağlıklı kontrol grubunun suPAR düzeyleri karşılaştırıldı.

Bruselloz tanısı, hastalıkla uyumlu klinik semptom ve bulgulara ek olarak kan kültür pozitifliği ve/veya serolojik testlerdeki artmış brusella antikor düzeyi ile konuldu. suPAR düzeyleri üretici firma protokolüne göre sandviç enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

Serum suPAR seviyeleri brusellozlu hastalarda sağlıklı kontrollere gore anlamlı olarak yuksek bulundu. Serum suPAR ortanca duzeyi brusellozlu hastalarda 7,5 (3,3-48,1) ng/mL iken sağlıklı kontrollerde 3,1 (1,9-9,9) ng/mL idi.

Sonuç olarak, bizim çalışmamız suPAR duzeylerinin bruselloz için bir tanı belirteci olabileceğini, ancak bu değerlerin hastalığın akut, subakut, kronik formlarını ayırt etmek için kullanılamayacağını gosterdi. Elde edilen sonuçların biyolojik onemini doğrulamak için daha çok hastanın katıldığı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca, tedaviye yanıt olarak bu mediyatorlerdeki değişimleri değerlendirmeye de gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, bağışıklık, suPAR.

SUMMARY

The Diagnostic Value of Amount of Blood Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in Brucellosis

Brucella is a gram-negative bacteria with intracellular location which causes clinical pictures such as endocarditis, arthritis, osteomyelitis and meningitis in human. It is one of the most commonly seen zoonosis all around the world. Brucellosis causes high morbidity both in human and animals and it is an important public health concern in many developing countries.

New diagnostic markers and effective vaccines are needed because of the chronicity risk and higher morbidity rates.

Cellular immune system plays an important role in infections which consist of intracellularly-located pathogens such as brucellosis. The subgroups of T cell, cytokines and cytokine-activated macrophages and lymphocytes play important role in immunity against such intracellular pathogens.

Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) which is a soluble form of urokinase type plasminogen activator is released by primarily neutrophile and active T lymphocytes and macrophages. The level of plasma suPAR indicates the immune activation. Increased levels have been shown in tuberculosis, Human Immundeficiency Virus (HIV), malaria, pneumococcal pneumonia, sepsis, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and central nervous system infections. Therefore, it is a usable marker for the diagnosis and follow-up of treatment in various infections.

In the present study, we aimed to determine whether serum suPAR level difference is present between patients with brucellosis and control group and to assess the diagnostic value of this marker. For this purpose,

suPAR levels were compared in 46 patients with brucellosis (21 acute, 15 subacute and 10 chronic patients) and 35 healthy controls.

Brucellosis was diagnosed according to blood culture positivity and/or increased brucella antibody level in addition to disease-compatible clinical sign and symptoms. suPAR levels were studied by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's protocol.

Serum suPAR levels were significantly increased in patients with brucellosis compared to controls. The median levels of serum suPAR were 7.5 (3.3-48.1) ng/mL in patients and 3.1 (1.9-9.9) ng/mL in controls.

As a conclusion, our study showed that suPAR level may be used as a diagnostic marker for brucellosis, but it can't be used to distinguish the acute, subacute and chronic forms of disease. New studies including more patients are needed to confirm the biologic importance of obtained results. Also, difference of these mediators should be evaluated for the treatment response.

Key words: Brucellosis, immunity, suPAR.

GİRİŞ

Bruselloz; brusella cinsi bakterilerle oluşan, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların vücut sıvıları, idrarı, eti, sütü ve enfekte süt ile hazırlanan ürünleri, enfekte hayvanın gebelik materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen, titreme ile yükselen ateş, kas ve büyük eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur (1).

I.Tarihçe

Bruselloza benzer klinik durumlar; MÖ 450 yıllarında Hipokrat tarafından tarif edilmiştir ve 'humma' olarak tanımlanmıştır. Ancak brusellozun ilk uygun tarifi 1860 yılında cerrah olan Marston tarafından yapılmıştır. İngiliz ordusunda doktor olarak çalışan Sir David Bruce ilk kez 1887 yılında, Malta'da hastalıktan ölen İngiliz askerlerin dalak pulpasında hastalık etkenini izole etmiştir. Etken küçük koklar şeklinde görüldüğünden, *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. 1897'de Hughes hastalığı, Malta humması ve dalgalı humma olarak adlandırmış; yine aynı yıl Danimarkalı veteriner Bang sığırlardan düşük etkeni olarak *Bacillus abortus*'u izole etmeyi başarmıştır. Maltalı bir doktor olan Zammit, 1905 yılında hastalığın rezervuarının keçiler olduğunu ve hastalığın insanlara bulaşmasında taze keçi sütünün rol aldığını belirtmiştir (2). 1911 yılında Schröder ve Cotton, 1912'de Smith ve Fabyan inek sütünden *B. abortus*'u izole etmişlerdir. 1914'de de Traum domuzlardan *B. suis*'i izole etmiştir (3). Hastalık ilk olarak Malta adasında tespit edildiğinden 'Malta Humması' veya 'Akdeniz Humması' olarak isimlendirilmiştir (4). Hastalığa, klinik seyrindeki tipik ateş trasesi nedeni ile "dalgalı humma" denmiştir.

Ülkemizde bruselloz ilk kez 1915 yılında Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından tespit edilmiş. Ülkemizde bu hastalık; *B. melitensis*'in koyunlardan insanlara bulaşması nedeniyle "koyun hastalığı", hastalığın

hayvanlardan insanlara bulaşması nedeniyle de “mal hastalığı” gibi isimlerle de anılmaktadır (2). Ayrıca taze peynirlerden bulaşma oranının yüksek olması nedeniyle “peynir hastalığı” olarak da bilinmektedir.

II.Bakteriyolojik Özellikler

Brusella cinsi bakteriler, küçük, hareketsiz, sporsuz ve kapsülsüz olup, 0,5-0,7 µm eninde, 0,6-1,5 µm boyunda Gram negatif, kokobasil şeklindedir (5). Brusella bakterileri, H₂S üretmeleri, üreyi hidroliz etmeleri, tiyonin ve bazik fuksine dirençli olmalarına göre türlere ayrılırlar. İnsanlar için enfektif olabilen dört tür: *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. canis* ve *B. suis*'tir. *B. neotomae* ve *B. ovis* insanlarda hastalık etkeni olarak saptanmamıştır (5). Katalaz ve çoğu kez oksidaz pozitif olmaları, indol, asetil metil karbinol (Voges Proskauer) ve metil kırmızısı testinin negatif olması brusella bakterilerinin ortak biyoşimik özellikleridir (6).

Brusella türleri arasında yapılan DNA hibridizasyon ve homoloji çalışmalarında tüm türlerin aynı tür sayılabilecek kadar yakın benzerlikler gösterdiği saptanmıştır. Ancak gösterdikleri biyokimyasal ve konak ayrılıkları nedeniyle ayrı türler olarak kabul edilmeleri uygun görülmüştür. Her bir brusella türünün biyokimyasal ve fizyolojik özellikleriyle birbirinden ayrılabilen çeşitli biyotipleri vardır. *B. melitensis*'te üç, *B. abortus*'ta dokuz ve *B. suis*'te dört biyotip ayırt edilmiştir (7).

Brusella türleri hücre içi yaşadıklarından, beslenme ihtiyaçları özellikle ilk izolasyonda kompleks besiyerlerinin kullanılmasını gerektirir. Et özütü, triptoz gibi kompleks peptonlu, glikoz ve tuz içeren besiyerlerinde iyi ürerler. Bazı türler için tiamin, niasin, nikotinik asit, vitaminler ve biotin, bazen serum gerekebilir. Jelozdaki kolonileri küçük, yuvarlak, kabarık, saydam, şebnem tanesine benzeyen, kaygan, S koloni şeklindedir (8). Optimal üreme sıcaklığı 37°C olup, 10-40°C arasında da üreyebilirler. Optimal üreme pH'ları : 6,7-7,4 arasındadır. Zengin besiyerlerinde düzgün kenarlı, konveks, nemli, parlak koloniler oluştururlar. Kolonileri hemoliz yapmaz ve pigmentsizdir. *B.*

melitensis ve *B. abortus*'un bazı türlerinin kolonileri, eski kültürlerde esmer renkte görülebilir. *B. ovis* ve *B. canis* kolonileri pürüzlü, R koloni şeklindedir (7, 8).

Gram negatif bakterilerde olduğu gibi, brucella cinsi mikroorganizmaların yüzey katmanları en içte sitoplazma membranı, bunu çevreleyen lipopolisakkarid (LPS), dış membran proteini (DMP) ve fosfolipid içeren hücre duvarı şeklindedir. Birçok çalışmada brucella antijenlerinin tüm suşlarda ortak olduğu, somatik LPS antijenlerinin 'S' tipinde olan ve olmayan suşlarda farklılıklar gösterdiği; DMP'nin ise değişik türlerde değişik yapıda olduğu gösterilmiştir. Brusella cinsi bakterilerin S tipi koloni oluşturan suşlarında aglütinasyon reaksiyonlarından sorumlu A (abortus) ve M (melitensis) antijenlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. *B. melitensis*'te daha çok M ve daha az miktarda A antijeni bulunmasına karşılık, *B. abortus* ve *B. suis*'te daha çok A ve daha az M antijenleri bulunur (7, 9). Brusella bakterilerinin *Salmonella* cinsi bakterilerde bulunan Vi antijenlerine benzer L antijenleri de vardır. Bu antijen genelde *B. abortus* suşlarında olup yeni izole edilen bakterilerde vardır ve immün serumlarla aglütinasyona engel olmaktadır (10). Bu antijenlerden S tipi kolonilerdeki suşların LPS antijenleri aglütinasyon, kompleman birleşmesi ve Rose-Bengal testlerinde kullanılan en önemli antijenlerdir (9).

Brusella bakterileri ısı ve dezenfektanlara karşı dayanıksızdırlar. Nemli toprakta iki ay, suda 15 gün, kültürlerde ve soğukta üç ay, tereyağında dört ay kadar canlı kalabilirler. 60°C'de 10 dakika, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olurlar. Normal mide pH'sı mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Hayvanların barındığı ahırlarda altı hafta canlı kalabilir. Pastörizasyon esnasında çabuk ölmelerinin epidemiyolojik bir değeri vardır. Ayrıca % 10 tuz içeren salamura peynirde en fazla 45 gün, % 17 tuz içeren salamura peynirde ise en çok bir ay yaşayabilirler (7, 11).

III.Epidemiyoloji

Bruselloz, en sık görülen zoonotik hastalıklardan biri olup tüm olgularda doğrudan ya da dolaylı olarak hayvan teması söz konusudur. Hastalık dünyanın her bölgesinde görülebilmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmektedir. İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz ortadan kaldırılmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada her yıl 500.000 yeni olgu belirlenmektedir (12).

Ülkemizde hayvanlar arasında oldukça yaygın bir hastalıktır. Özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerinde hayvanlarda yaygınlık daha fazladır. Kırsal kesimde insanlarda daha çok *B. melitensis* enfeksiyonu görülürken, büyük şehirlerde daha çok *B. abortus* enfeksiyonuna rastlanır (11).

B. melitensis koyun, keçi ve devede, *B. abortus* sığırlarda, *B. suis* domuzda ve *B. canis* köpeklerde hastalık yapmaktadır. Hayvanlarda düşük nedeni olabilmektedirler. Hastalığın insanlara geçişi, kontamine süt ve süt ürünleri, çiğ et gibi hayvan ürünlerinin tüketilmesi sonucu oral yolla olur. Nadiren cilt kesisi olanlarda direkt temas, kontamine materyalin konjonktivaya sıçraması, havadan inhalasyon, plasental yol, emzirme ve seksüel yolla da bulaş söz konusu olabilir. Seksüel yol ile geçiş gösteren olgularda sperm örneklerinden brusella bakterisi izole edilmiştir (6, 13-15). Ayrıca kan transfüzyonu ile de bulaş bildirilmiştir (16, 17).

Ülkemizde hastalık her yaş ve cinsten görülmekle birlikte, 15-35 yaş grubunda daha yüksektir. Bazı meslek grupları; hayvan yetiştiriciler, veteriner hekim ve sağlık memurları, mezbaha işçileri, et sanayinde çalışanlar, veteriner araştırma laboratuvarında çalışanlar yüksek riske sahiptir (11).

IV.Patogenez

Brusella bakterileri, gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğerk mukoza yüzeylerinden alındıktan sonra, ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, servikal, aksiller, supraklaviküler) yaparak hematojen yolla retiküloendotelial sistem (RES) organlarına ve tüm vücuda yayılır. Yerleştiğı başlıca organlar, karaciğerk, dalak, kemik iliğı, böbrek, endokard, santral sinir sistemi, testis ve overlerdir. Brusella cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenler olup, konağın fagositik hücreleri içerisinde çoğalabilirler. Bakterilerin hücre içinde canlı kalabilmeleri, nötrofillerde myeloperoksidaz-hidrojen peroksit sistemini baskılayan, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunu engelleyen ve oksidatif hasara karşı koruyan bazı maddeler ve enzimler sentez etmelerine bağılıdır. İntrasellüler mekanizmalar ile öldürülemeyen bakteriler yerleştiğı RES organlarını büyütür. Hücre içerisinde üremekte olan bakteri, aynı zamanda antikor tehdidinden ve kullanılan antimikrobiyal ajanlardan uzun süre korunmuş olur. Tedavinin uzun sürmesi de bu nedenledir. Savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırılamayan bakteriler, granüloma oluşumu ile sınırlandırılmaya çalışılır. Özellikle karaciğerk, dalak ve kemik iliğinde epitelooid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar, brusellozdaki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur.

Brusella bakterilerininin majör virülans faktörleri S-LPS'dir. Dolayısıyla S-LPS taşımayan *B. canis* ve *B. ovis* suşları, düşük virülansa sahiptirler ve serum antibakteriyel aktivitesine karşı çok hassastırlar. Hastalığın klinik tablosu sorumlu brusella türüne göre değişmektedir. En virülan suş *B. melitensis*'tir. *B. suis* de invazif etkilidir ve yerleştiğı bölgede fokal nekroz ve süpürasyonlara sebep olur. *B. abortus* daha az invazifdir, hafif bir hastalık tablosuna yol açar ve invaze olduğu organda nekroz ve süpürasyon içermeyen granülomlar oluşturur. *B. canis* ise hafif bir hastalık tablosu oluşturur (18).

Brusella enfekte ettiği konakta hem hücresel hem de hümoral bağışık yanıt meydana getirir. Hümoral bağışıklık reenfeksiyona karşı korunmada etkili iken, bakterisidal fazda hücresel bağışıklık daha önemli bir görev almaktadır. Enfeksiyonun kontrolü ve ortadan kaldırılması, T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin makrofajları aktive etmesi ile sağlanır. Hastalığın 7-10. günlerinden itibaren duyarlı lenfositlerden salınmaya başlanan lenfokinler makrofajları uyarmakta, intrasellüler mikroorganizma öldürme işlemi hızlanmakta ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın da gelişimi ile organ granülomları meydana gelmektedir (19).

Brusellozda şimdiye dek belirlenebildiği kadarı ile hümoral bağışıklık S-LPS'ne karşı gelişmektedir (20). Brusellozda hümoral cevap olarak IgM, IgG ve IgA tipi antikolar oluşur. Akut enfeksiyonda önce IgM sınıfı antikolar meydana gelir. Bunlar ilk haftada saptanan antikolardır. IgG sınıfından antikolar hastalığın ikinci haftasından başlayarak artış gösterirler. IgG sınıfı antikolar tedavi edilmeyen olgularda en az bir yıl yüksek kalır. Tedaviye yanıt veren olgularda ise tedavi başlangıcından itibaren 6. aya doğru kaybolurlar ya da en düşük düzeye inerler. Bazı olgularda düşük titredeki IgM'ler aktif enfeksiyon olmaksızın aylar ya da yıllarca devam eder. IgG antikolarının titresindeki hızlı düşüşün tedaviye yanıtın bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu antikoların titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü akla getirmelidir (21-23). IgA antikoları ise hastalığın erken safhalarında yükselir, ilerleyen aylarda önemli ölçüde azalır (24). IgG ve IgA antikolarının altı aydan daha uzun süre yüksek kalması kronik enfeksiyonu veya nüksü gösterir (25-27).

V.Klinik

Hastalığın inkübasyon süresi 2-3 hafta olmakla birlikte, bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir. Hastalık genellikle halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrıları ve subfebril ateş gibi genel enfeksiyon belirtileri ile başlar. Brusellozda belirti ve bulgular hastalığa özgü değildir. Etken herhangi bir

organ veya sistemi tutabilir. Klinik tablo altta yatan hastalık olup olmamasına, kişinin bağışıklık durumuna ve bakterinin türüne bağlıdır. Klinik olarak akut, subakut veya kronik seyirli olabilir. Olgular ilk 8 haftaya kadar akut, 8 hafta ile 1 yıl arası subakut, 1 yıldan sonra ise kronik olarak kabul edilir (2).

Akut brusellozda genellikle kırgınlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, myalji, artralji ve anoreksi görülür. Yoğun terleme, üşüme, ateş yüksekliği ve zayıflama olguların %90'ından fazlasında görülür (2, 26). Splenomegali ve hepatomegali %6-35 oranında vardır. Herhangi bir organ tutulumu olabilir, ancak en sık artrit (%40-50) izlenir.

Subakut formun klinik paterni çok değişken olduğundan, sebebi bilinmeyen ateş olgularında akla gelmelidir. Akut form için tanımlanan semptomlar mevcuttur, fakat daha hafif seyirlidir (3).

Kronik bruselloz daha çok 40 yaş üstündeki olgularda görülür. Kronik olguların %85'i asemptomatik seyirlidir. Bu hastalar kontrol muayenesi sırasında patolojik bulgular tespit edildiğinde ve bu patolojik bulguların sebepleri araştırılırken saptanabilir (2). Kronik form, hastaların %10'unda görülmektedir (28).

Ateş, üşüme ve titreme ile kademeli olarak 38-39°C'ye yükselebilir ve yine kademeli olarak genellikle gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Ateş yüksekliği bazen 7-10 gün bu şekilde devam eder ve 3-5 günlük ateşsiz dönemi takiben tekrar başlangıçtaki gibi yükselir. Ondülan ateş olarak tarif edilen bu seyir, brusellozda karakteristik olmasına rağmen etkilenen hastaların çoğunda görülmez. Brusellozun seyri esnasında daha çok öğleden sonraları yükselen remittant ve intermitant ateş görülebilir (2).

VI.Komplikasyonlar

Bruselloz hemen her sistemi tutabilen bir zoonozdur. En sık tutulan sistemler; kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistem olup, merkezi sinir sistemi, genitoüriner sistem, hematopoetik sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, deri ve oküler sistem ise daha az tutulur (29).

Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Osteoartiküler komplikasyonlar brusellozda çok yaygındır (olguların %20-60'ında) (30). Eklem ve kemik lezyonlarının spektrumu; artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit, bursiti içerir. Kalça, diz, ayak bileği gibi büyük eklemler daha çok tutulur (31). Sakroileit en yaygın bildirilen komplikasyondur (30). Spondilit genellikle yaşlı erkeklerde izlenirken, sakroiliak eklem tutulumu her iki cinste, genç ve yaşlılarda izlenir. Radyografilerde sakroiliak eklem tutulumu halinde, eklem aralığında daralma ve düzensizleşme gözlenir. Spinal brusellozda en sık lomber bölge, özellikle L4-L5 vertebra tutulumu görülür. Nadiren paravertebral apseler oluşur (11).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Hastalığın başlangıç döneminde iştahsızlık, karın ağrısı, kusma, ishal ya da kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar sıktır. *B. melitensis*'in yol açtığı kolit ve ileit olguları bildirilmiştir. Brusellozlu hastalarda dalak ve karaciğer büyüklüğü genellikle birlikte bulunur. *B. abortus* granülatöz hepatit yaparken, *B. melitensis* enfeksiyonunda periportal mesafelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile safra akımının bozulması ve sarılık gelişimi görülebilir. Bununla beraber karaciğer fonksiyon testlerindeki artış yüksek değildir. Brusella türleri nadiren kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilir (32, 33).

Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu

Brusellozda depresyon ve dikkat kaybı sık karşılaşılan şikayetlerdir, ancak SSS'nin direkt invazyonu olguların %5'inden azında görülür. Nörobrusellozda izlenen klinik tablolar menenjit, ensefalit, meningoensefalit, myelit, radikülonörit, beyin apsesi, epidural apse, demiyelizan ve meningovasküler sendromları kapsar (25, 26). Akut veya kronik menenjit sinir sisteminin sık karşılaşılan komplikasyonlarıdır. Beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesinde daha çok lenfositlerin hakim olduğu pleositoz, protein artışı vardır. Glukoz düzeyi normal veya hafif azalmıştır. BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür fakat tanı, BOS'da spesifik antikorların bulunması ile

de konabilir. Kronik bruselloz olgularında, hastanın yatkınlığı varsa psikoz gelişebilir (25, 26).

Genitoüriner Sistem Tutulumu

Brusellozun seyri esnasında genitoüriner sistem tutulumu nadirdir. Brusellozlu erkeklerin %2-10'unda orşit veya epididimit gelişir ve erkekte genitoüriner sistemde rastlanan en sık komplikasyondur. Bruselloza bağlı gelişen granümatöz orşit, akut veya kronik olarak genellikle tek taraflı şişlik şeklinde ortaya çıkar (34). Bruselloz olgularında interstisyel nefrit, pyelonefrit, mezanjiokapiller glomerülonefrit, IgA nefropatisi nadiren bildirilmiştir (2, 35). Salpenjit, servisit ve pelvik apse kadınlarda nadiren de olsa bildirilmektedir.

Hematopoetik Sistem Tutulumu

Hastalığın seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni oluşabilir. Lokalize veya jeneralize lenfadenopati görülebilir (1). Ağır trombositopeni ve pıhtılaşma anormalliklerine bağlı kutanöz purpura ve/veya kanama olguların %3-26'sında görülebilir (25, 26, 36).

Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Brusellozda kardiyak tutulum endokardit, myokardit, perikardit, aort ve mitral kapak tutulumu şeklinde olabilir. En sık kardiyak tutulum olguların %2'den azında gelişen endokardittir. Fizik muayenede kalpte üfürüm ve/veya diğer endokarditle uyumlu klinik bulguları olanlarda ekokardiyografi ile kapakların durumu incelenmelidir. Brusella endokarditinin tedavisinde antibakteriyel tedaviye ilave olarak birçok olguda cerrahi girişim de gerekmektedir. Akut brusellozda nadiren derin ven trombozu da görülebilir (26, 37).

Solunum Sistemi Tutulumu

Hastaların dörtte biri öksürük, nefes darlığı, plöritik ağrı gibi solunum yoluna ait şikayetler ile başvururlar. Solunum sistemi tutulumu nezle benzeri semptomlardan bronşit, bronkopnömoni, akciğer nodülü, apse, plevral efüzyona kadar farklı bulgular ile kendisini gösterebilir (11, 30, 31).

Papül, ülser, cilt apsesi, eritema nodozum, peteşi ve purpura gibi döküntülü deri lezyonları ile üveit, kronik iridosiklit, keratit, multifokal koroidit, optik nörit gibi göze ait bozukluklara da sebep olabilir (11, 30).

VII.Tanı

Semptomlar özgül olmadığı için, öykü tanıda çok değerlidir (30, 31). Dolayısıyla, hasta hayvanlar ile temas, hastalığın yaygın olduğu bölgelere seyahat, pastörize edilmemiş süt gibi yüksek riskli yiyecek alımını içeren ayrıntılı öykü önemlidir. Lökosit sayısı sıklıkla normal veya düşük, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi ise değişkendir (25). Bakterinin hemen hemen tüm vücutta ve hücre içinde bulunması tanıda zorluk ve karışıklığa neden olur. İlk atakta teşhis nispeten daha kolay olsa da, kronik, nüks veya lokalize brusellozda tanıya ulaşmak güçtür. Bu nedenle brusellozun kesin tanısı ancak laboratuvara dayanılarak konulabilmektedir (8, 30).

Etken kan, kemik iliği ve diğer dokulardan izole edildiğinde tanı netleşir. Bakteri kan ve kemik iliği dışında, lenf nodülü, dalak, karaciğer, BOS, genital salgı, süt ve irinden elde edilebilir (8). Kandan izolasyon oranı ve üreme süresi kültürde kullanılan metoda bağlı olarak değişir. Tanıda bruselloz düşünüldüğünde laboratuvar bilgilendirilmeli ve kan kültürlerinin inkübasyon süresi uzatılmalıdır (30). Bu süre günümüzde BACTEC 9000 (Becton Dickinson ABD), BacT/Alert 3D (Biomerieux Fransa) kan kültür sistemlerinin kullanılmasıyla 5-7 güne kadar düşmüşse de brusella bakterisi hücre içi ve zor üreyen bir bakteri olduğundan inkübasyon süresinin uzatılması ve sub-kültürlerin yapılması önerilmektedir (38). Kemik iliği kültürleri kan kültürlerine göre daha duyarlıdır ve bruselloz düşünülen, ancak kan kültüründe etkenin izole edilemediği durumlarda kemik iliği kültürü önerilmektedir (30).

Bakteriyolojik doğrulama yokluğunda tanı, etkene karşı oluşan antikorun tespitine dayanır. Wright aglütinasyon testi (Brucella Tüp

Aglütinasyon testi; SAT) tanı için en sık kullanılan serolojik testtir (30). Bu test serumun öldürülmüş mikroorganizmaları aglütine edebilme yeteneğine dayanır ve anti-O polisakkarit antikorunun varlığını gösterir (31). Aktif enfeksiyonda tanı koydurucu titre ülkemiz koşullarında 1:160 ve üstündeki titrelerdir (8, 11, 30, 31). Daha düşük titreler saptandığında testin ortalama 2 hafta sonra tekrarlanmasında 4 kat antikor düzeyinin artışı tanı koydurur (31). Hastalığın erken dönemlerinde IgM artar, üç ayda en yüksek düzeye ulaşır, daha sonra azalır (31). Hastalığın başlangıcından üç hafta sonra IgG antikorları yükselmeye başlar, 6-8 haftada en yüksek düzeye ulaşır. Ancak hastalığın iyileşmesi ile hızla kandan kaybolur ve reaktivasyon durumunda tekrar ortaya çıkar (8).

B. abortus 99S suşunun tamponlu eriyikteki süspansiyonunun boyalı antijen olarak kullanıldığı lam aglütinasyon testi olan Rose Bengal testi, hızlı tarama metodudur. Rose Bengal testi ile pozitiflik saptandığında sonuç SAT ile doğrulanmalıdır (11). Benzer şekilde tam kan ile çalışılabilen SPOT testi de çabuk sonuç veren testlerden birisidir (8).

Brusella enfeksiyonlarının serolojik tanısında lökosit tarafından fagosite edilen ortalama bakteri sayısının değerlendirildiği opsonositofajik test, antijene spesifik IgM, IgG ve IgA'nın saptanabildiği ELISA testleri, immün-yakalama aglütinasyon testi olan Brucellacapt gibi yöntemler, bakterilerden elde edilmiş, saflaştırılmış nükleoprotein kompleksinden oluşmuş "Brucellergen" deri testi ve PCR tanı da kullanılabilecek diğer yöntemlerdir (8, 11).

VIII.Tedavi

DSÖ brusellozda ikili, bazı durumlarda ise üçlü kombine antibiyotik kullanılmasını önermektedir. Bakterinin hücre içinde çoğalabilmesi nedeni ile tek ilaçla yapılan tedavilerde yüksek oranda nüks görülmektedir (37).

DSÖ tarafından 1981 yılında bruselloz tedavisi erişkin hastalar için tetrasiklin 2 gr/gün oral 6 hafta ve streptomisin 1 gr/gün intramüsküler 3 hafta

süreyle kullanılması şeklinde önerilmiştir. 1986 da ise, uzun etkili bir tetrasiklin türevi olan doksisiklin 200 mg/gün (12 saat ara ile 100 mg) ve rifampisin tek doz 600 mg/gün kombine olarak oral yoldan 6 hafta uygulanması önerilmiştir.

Doksisiklin-rifampisin kombinasyonu ile doksisiklin-streptomisin kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış, ancak spondiliti olan hastalarda doksisiklin-streptomisin kombinasyonunun daha etkili olduğu saptanmıştır (39).

Sekiz yaşın üzerindeki çocukların tedavisinde oral doksisiklin veya oksitetrasiklinin 3 hafta süreyle, gentamisinin intramüsküler olarak ilk 5 gün birlikte verilmesi, sekiz yaşın altındaki çocuklarda ise ilk 5 gün gentamisin ile birlikte trimethoprim-sulfametaksazolün üç hafta süreyle kullanılması önerilir (37).

IX.Korunma

İnsanların brusellozdan korunması; doğrudan doğruya özellikle koyun, keçi, sığır ve domuz gibi evcil hayvanların kontrolü ve bu hayvanlarda brusellozun ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Brusella bakterisi ile enfekte olmamış süt danaları *B. abortus* 19 suşu, süt kuzuları *B. melitensis* Rev 1 suşu kaynaklı aşı ile aşılanmalıdır (8, 11).

Risk altındaki personelin (mezbaha işçileri, et paketleyicileri, laborantlar, veterinerler ve hayvan bakıcıları) eldiven ve tüm kollarını örten giysiler giymeleri ve gözlük takmaları brusellozdan korunmak için alınması gereken önlemler arasındadır. Kırsal kesimdeki halkın bilinçlendirilmesi, çiğ süttten peynir ve yağ yapımının önlenmesi de korunmada önemlidir. İnsanlarda kullanılabilecek etkin ve güvenilir bir aşı henüz yoktur (8, 11, 13, 40).

X.Brusellozda Bağışık Yanıt

B. abortus, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. neotomae* katı besi yerinde S formu koloniler oluştururlar ve bu bakteriler A ve M olmak üzere iki değişik yapıda ve türe göre farklı oranlarda hücre duvarı antijenlerine sahiptirler. Brusella etkenleri ile enfekte konak, bakteri hücre duvar antijenlerine bağlı olarak IgA, IgE, IgM, IgG antikoru oluşturur ve meydana gelen bu antikoru bakterisiner, aglütininer, presipitiner, opsoniner, kompleman bağlayıcı ve inkomplet antikoru olarak tanımlanırlar. Brusellozda, hümoral bağışık yanıtı ek olarak konakta organizmaya ve bakterinin bazı komponentlerine karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık oluşur (41).

Brusella türleri konağın fagositleri içinde bulunma ve çoğalma özelliği taşıdıklarından antikordardan korunabilmektedirler. Genel olarak brusellozdan korunmada hücrenel bağışıklık rol oynamaktadır. Etken vücudun nonspesifik savunma mekanizmalarından birisi olan fagositik hücreler tarafından alınması sonrası öldürölmektedir. Fagosite edilmiş mikroorganizmaların, fagozomlar içinde öldürölme içi süperoksit-myeeloperoksidaz sisteminin beraber çalışması ile başarılır. Ancak her fagosit tarafından alınan bakteri fagositozu takiben öldürölmez. Bu durum vücuda giren etkenin virulansı ile ilişkilidir. Örneğin attenüe ve virulan *B. abortus* ve *B. melitensis* suşları PNL (polimorf nüveli lökositler) tarafından yok edildikleri halde, virulan *B. melitensis* suşları fagositoza direnç göstermekte ve fagosit içinde öldürölmemektedir. Buna karşın virulan *B. abortus* suşlarının PNL hücrelerinde canlı kaldıkları bildirilmiştir (41, 42).

Hücre içi bakterilere karşı asıl koruyucu bağışıklık cevabı, hücrenel bağışıklıktır. Hücrenel bağışıklıkta, T hücre kökenli sitokinler ve özellikle interferon (IFN)-ę yolu ile makrofaj aktivasyonunun sonucu olarak fagosite edilmiş mikroorganizmaların öldürölmesi gerçekteşi. Diğer önemli yol ise CD8+ sitolitik T lenfositler tarafından enfekte hücrelerin lizisidir. Hücre içi bakterilerin protein antijenleri hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerini uyarır ve CD4+ yardımcı T hücrelerinin T helper 1 (Th1) fenotipine farklılaşmasında

potent uyarıcı rol oynarlar. Ayrıca naturel killer (NK) hücreleri tarafından IFN- γ ve makrofajlar tarafından interlökin (IL)-2 üretimini uyarırlar. Th1 hücreleri, makrofajların fagosite edilmiş patojenin öldürülmesini sağlayacak reaktif oksijen radikalleri ve enzimler üretmesini aktive edecek olan IFN- γ sitokinini salgırlar. IFN- γ , ayrıca komplemanı aktive eden ve fagositoz için bakterileri opsonize eden, böylece makrofajların efektör fonksiyonlarına yardımcı olan antikor izotiplerinin üretimini uyarır. Th1 hücreleri lokal enflamasyonu indükleyen tümör nekroz faktör (TNF)- α sitokini de salgırlar. Her iki sitokinin de hücre içi yerleşimli bakterilere karşı bağışıklıktaki önemi deneysel modellerde gösterilmiştir (43).

B. abortus'a karşı gelişen bağışıklık, antijen-spesifik T hücre aktivasyonu, CD4+ ve CD8+ T hücreleri ile hümoral bağışıklıktan oluşmaktadır. *B. abortus* enfeksiyonuna karşı korunmada primer olarak Th1 tip hücresel bağışıklığın aracılık ettiği düşünülmektedir. *B. abortus* antijen sunan hücreleri tetikleyerek IL-12 salınımını arttırmaktadır bu ise Th0 hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını sağlayarak IFN- γ salınımına yol açmakta böylece makrofajın öldürme mekanizması aktive olmaktadır. Ayrıca CD8+ sitotoksik T lenfositleri de IFN- γ sekrete edebildiği için *B. abortus* ile enfekte makrofajları öldürme kapasitesine sahiptir (44).

NK hücreleri patojenlere karşı ilk defans mekanizmasını oluşturmaktadır. *B. abortus* antijen sunan hücreleri uyararak IL-12 salınımına yol açar. IL-12, NK hücrelerinin öldürücü hücre haline gelmesine, IFN- γ sekrete etmesine yol açar. NK hücreleri bu yolla enfekte makrofajları öldürme yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte fare modelinde in vitro ortamda NK hücrelerinin ortamdaki uzaklaştırılması *B. abortus* bakterisine karşı gelişen bağışıklıkta değişiklik yaratmamıştır. Bu durum NK hücreleri olmasa bile diğer immün mekanizmaların *B. abortus* enfeksiyonunu kontrol etmede yeterli olabileceğini göstermektedir (45).

Antijen sunan hücreler (APC) makrofaj ve dendritik hücrelerden oluşur. NK hücreleri ile birlikte invaze olan mikroorganizmalara karşı aktive olan en erken hücrelerdir. Deri altında ve mukozal bölgelerde yerleşirler. Bakteri

hücre duvarı ve lipopolisakkarit yapı, APC hücrelerinin toll like reseptörlerinin yardımıyla tanınır ve bakteri hücre içine alınır. Fagositoz APC hücrelerinden TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımına yol açarak APC hücrelerinin aktivasyonunu artırır. Fagositozu takiben Major histocompatibility complex (MHC) molekülleri sentezlenir ve bazı bakteriyel peptidlerle birlikte hücre yüzeyinde belirginleşir. Daha sonra deri ve mukozal bölgelerden lenfoid organlara göç ederler ve yüzeylerinde bulunan MHC molekülleri ve bakteriyel peptidler yolu ile T hücrelerini aktive ederek antijene özgül bağışıklığın oluşmasına aracılık ederler. APC hücrelerinin aktivasyonu sonucu IL-12 salınımı, NK hücreleri, T ve B hücrelerinin antijene özgül hücrelere dönüşümüne yol açar. T hücrelerinden IFN- γ salınımı enfekte hücrenin öldürülmesine aracılık eder (45). Hem in vitro hem de in vivo ortamda Th1 sitokini olan IFN- γ 'nın makrofaj aktivasyonuna yol açma ve brusella enfeksiyonunu sınırlamada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bunun aksine Th2 sitokini olan IL-10, makrofaj fonksiyonlarının baskılanmasına yol açarak enfeksiyona eğilimi artırmaktadır. Fare modelinde, Th1 immünitesi baskın farelerde enfeksiyona direnç daha fazla iken, Th2 immünitesi baskın olanlarda enfeksiyona duyarlılık daha fazladır (45).

T hücreleri, CD4+ Th hücreleri ile CD8+ sitotoksik T (Ts) hücrelerinden oluşmaktadır. APC hücrelerinin aktivasyonu, bu hücrelerin sitokinlerin değişik paternlerini sentezleyebilen efektör ve hafıza hücrelerine dönüşümüne yol açar. Th1 ve Ts hücreler primer olarak IFN- γ ve β kemokinleri sentez ederken, Th2 hücreleri temel olarak IL-4 ve IL-5 sekrete eder. Th hücreleri B hücrelerinden antikor salınımına da yol açar. Th1 hücreleri IgG2a'nın baskın olduğu antikor sentezine yol açarken, Th2 hücreleri IgG1 ve IgE'nin baskın olduğu antikor sentezine yol açar. Sonuç olarak yüzeylerinde MHC-1 peptid ve bakteriyel peptid taşıyan *B. abortus*'u fagosite etmiş hedef APC hücreleri sitotoksik T hücreleri tarafından tanınarak yok edilir (45).

B hücreleri, antijen ile aktive edilmiş T hücreleri tarafından salınan sitokinler yolu ile aktive olarak plazma hücrelerine ve bellek hücrelerine dönüşürler. Ayrıca B hücreleri antijen işleyen ve sunan hücre olarak da görev

yapar. İçlerine aldıkları immünojenleri MHC II moleküllerinin yardımıyla Th hücrelerine sunarlar. Brusella bakterilerine bağlı enfekte konakta IgA, IgE, IgM, IgG antikoru sentezlenir. Antikordan özellikle Th hücrelerin aktive ettiği B hücrelerinden salınan IgG subgrupları olan IgG1 ve IgG2 kompleman aracılığı ile bakterinin lizisine yol açmaktadır (45, 46). Brusella bakterilerinin lipopolisakkarit ve proteinlerine karşı antikolar oluşmakta ve bu antikolar serolojik testler ile saptanabilmektedir.

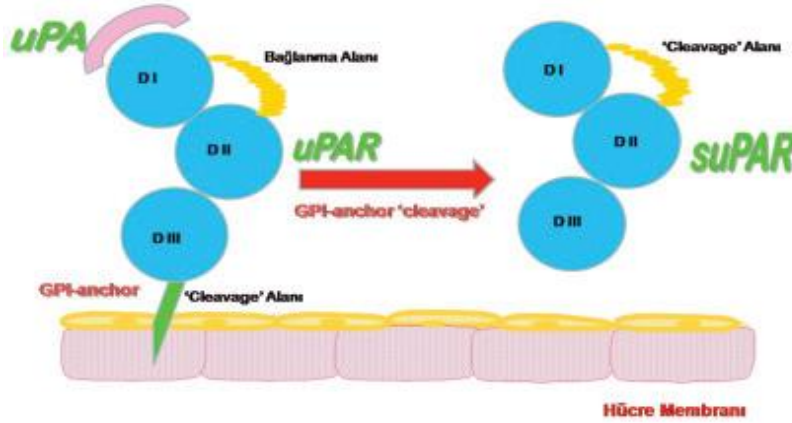
Kompleman aracılığı ile S tipi brusella bakterilerinin öldürülmesinde antikolar gerekmektedir. Klasik kompleman yolu LPS'e spesifik olan IgM ve IgG antikolarının düşük seviyeleri ile başlatılabilmektedir. Klasik kompleman yolunun sonunda bakterinin lizisi gerçekleşmektedir. Avirulan R tipi bakteriler invazyondan kısa süre sonra kompleman yolu ile öldürülebilirken, S tipi bakteriler serum faktörlerine dirençli olup fagositik hücrelerde hayatta kalmaya devam ederler. Yüksek serum antikor düzeyi kompleman aracılı bakteri öldürülmesini zorlaştırırken, opsonizasyonu kolaylaştırarak fagositozu artırır. Bundan sonraki aşamada hastalığa karşı direnç hücresel bağışıklık ile sağlanır (47).

Brusella bakterilerinin fagositik hücrelerin öldürme mekanizmalarından korunmak ve hayatlarını devam ettirebilmek amacıyla geliştirdikleri savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Bakterinin hücre içinde canlılığını sürdürmesinde bakır-çinko superoksit dismutaz, eritroz fosfat dehidrogenaz içermesi ve stresle indüklenebilir proteinleri salgılamasının rolü olabileceği düşünülmektedir. En önemli virulans faktörü ise nötrofillerde myeloperoksidaz-hidrojen peroksit sistemini baskılayan, TNF üretimini inhibe eden, makrofajlarda fagozom-lizozom füzyonunu engelleyen ve oksidatif hasara karşı koruyan adenin ve guanine monofosfat gibi bazı maddeleri sentezlemesidir (6, 13). *B. suis* bakterisinin konak içinde yaşamını devam ettirebilmek amacıyla içinde bulunduğu monosit ve makrofajların apoptozisini engellediği gösterilmiştir. Farelerde yapılan bir çalışmada, *B. suis* ile enfekte makrofajların IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 sekrete ettiği halde TNF- α sekrete etmediği gösterilmiştir. Bu inhibisyonun bakterinin Omp25 antijeninin TNF- α

salınımı üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bakteri böylece ilk olarak makrofajın otokrin aktivasyonunu, ikincisi IL-12 üretimini ve Th1 tip hücresele bağışıklık yanıtı bozarak antimikrobiyal savunma mekanizmalarından kaçmaktadır (48).

XI. Plazma Soluble Ürokinaz Reseptörü (suPAR)

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör sistemi, serin proteaz ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden oluşan proteaz sistemidir (Şekil-1). uPA ve uPAR, çoğunlukla nötrofil, monosit, makrofaj ve aktive T hücreleri gibi kan hücrelerinden salınırlar ve hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi çeşitli immün fonksiyonlarda rol alırlar.

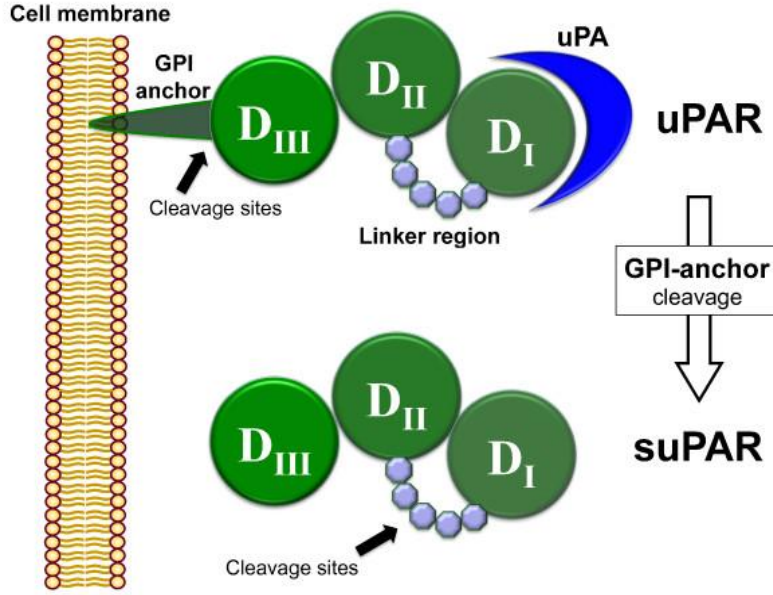


Şekil-1: uPA ve uPAR'ın şekilsel yapısı ve suPAR oluşumu.

Enflamasyon ve enfeksiyöz yanıtlarda, lökositlerde uPAR miktarı artar, uPA'nın uPAR'a bağlanması ile ekstrasellüler matriksin proteolizi için hücre migrasyonu etkinleşir. uPAR, ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek, hücre adezyon ve migrasyonunu artırır. Aynı zamanda, integrinlere bağlanma intrasellüler sinyal artışına neden olarak, hücre diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu indükler. Ek olarak, plazminojen aktivasyon sistemi anjiyogenezde önemli rol oynar (49). Enflamatuvar uyarı sonucu kemotripsin,

fosfolipaz C ve uPA gibi proteazlar, hücre yüzeyinden dolaşıma uPAR salınmasına ve çözünebilir form olan suPAR oluşumuna neden olurlar (50).

suPAR 1991 yılında Ploug ve ark. (51) tarafından tanımlanmıştır. suPAR'ın yapısal farklılıklara ilişkin farklı özelliklere sahip üç formu mevcuttur (Şekil-2).



Şekil-2: suPAR'ın üç farklı formu.

suPAR direkt kemotaktik özelliği ile monosit, nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır (52). suPAR, hücre yüzeyinde aktif olan patofizyolojik mekanizmaları yansıtır. Artmış suPAR seviyeleri, immün ve enflamatuvar sistemlerin aktivasyonunun belirteci kabul edilir. Enflamatuvar yanıtın derecesini yansıtır ve çeşitli hastalıklarda prognostik değere sahiptir. suPAR düzeyi, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda artar, pnömokoksik pnömoni ve pürülan menenjitte sağkalımı öngörebilir (53, 54). HIV enfeksiyonları ve aktif pulmoner tüberkülozda, yüksek suPAR seviyelerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55, 56). Aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek

suPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (57).

suPAR kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı, perikardiyal, plevral, peritoniyal gibi diğer organik sıvılarda ölçülebilir. suPAR'ın kan düzeyleri ile ilgili birçok çalışma bulunurken, diğer organik vücut sıvılarında seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır.

Enflamasyon parametreleri olan CRP, IL-6 ve prokalsitonin, suPAR seviyeleri ile korelasyon göstermektedir (58). Organ disfonksiyonu ve enflamasyon yüksek suPAR seviyeleri için bağımsız etkenlerdir. Diğer belirteçlerden farklı olarak suPAR plazma seviyelerinde siklik değişiklikler çok azdır. Örnekleme zamanı önemli değildir, bu da suPAR'ı klinik rutin kullanımda avantajlı kılmaktadır. suPAR düzeylerinin, kritik hastalarda tedavi süresince ilk bir haftada değişiklik göstermediği geniş çaplı bir çalışma ile gösterilmiştir. Yatışta bakılan tek bir suPAR düzeyi, kritik hastanın prognozunun değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (58).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı yetişkinlerde suPAR medyan değeri 1.5 ng/ml olarak (aralık: 1,2-1,9 ng/ml, N=44) ya da 2.6 ng/ml (aralık: 1,5-4,0 ng/ml, N=31) olarak bulunmuş (59, 60).

Biz bu çalışma ile brusellozlu hastalarda serum suPAR düzeyleri ile kontrol grubu serum suPAR düzeyleri arasında fark olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvurarak klinik, serolojik ve bakteriyolojik olarak tanı konulmuş 21 akut, 15 subakut ve 10 kronik olmak üzere toplam 46 brusellozlu hasta çalışmaya alındı. Hastaların 28'i erkek, 18'i kadın idi. Bruselloz için teşhis kriterleri olarak, klinik bulgular eşliğinde kan kültüründe (BACTEC 9000, Becton-Dickinson ABD) *Brucella* spp. üretilerek veya tek serum örneğinde SAT ya da Coombs'lu SAT ile 1/160 ve üzerinde titre saptanması kabul edildi.

Kontrol grubuna, daha önce bruselloz geçirme öyküsü olmayan 26'sı kadın, 9'u erkek 35 sağlıklı kişi dahil edildi.

Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13 Mart 2012 tarih 2012-6/13 no.lu kararı ile yapılan araştırmada kullanılan serumlar daha önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'dan onay almış tezde kullanılmış olan serumlardır. Böylelikle 46 bruselloz tanılı hasta ve 35 sağlıklı bireyden alınan serum örnekleri çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada suPARnostic ELISA kiti (Virogates, Denmark) kullanıldı. suPARnostic ELISA testi, örnek ve peroksidaz-konjuge anti-suPAR'ın beraberce karıştırılarak inkübe edildiği çift monoklonal antikorlu sandviç ELISA metodudur. Rekombinant suPAR standartları sağlıklı insan kan donörü örneklerine göre kalibre edilmiştir. Sonuçlar kit tarafından tespit edilen suPAR ng/ml biriminden verilir.

suPARnostic ELISA kiti, çözünebilir ürokinaz plasminojen aktivatör reseptörün insan plazmasında kantitatif tespiti için olup serum örneklerinde çalışılması durumunda saptanan değerlerin 1,25 ile çarpılmasıyla geçerli sonuçlar elde edilebilmektedir.

Testte, suPAR standartları, eğri kontrol örneği ve hasta örnekleri beyaz mikro kuyucuk karıştırma plağında peroksidaz konjuge anti suPAR ile karıştırıldı. Daha sonra bu solüsyon, beyaz mikro plaktan anti suPAR ile

kaplanmış ve optik olarak temiz olan mikro kuyucuklara transfer edildi. Bir saatlik inkübasyon periyodu boyunca, solid faz antikor, suPAR ve peroksidaz ile konjuge antikorlar içeren sandviç yapının ortaya çıkması beklendi. Bağlanmamış materyalin uzaklaştırıldığı yıkama adımından sonra, kromojenik substrat kuyucuklara eklendi. Örnek içerisinde suPAR miktarına paralel olarak oluşan mavi rengin şiddeti de o kadar güçlü olması beklenmekteydi. 20 dakikalık karanlıkta inkübasyondan sonra sülfirik asit eklenip reaksiyon durduruldu. Sonuçta kuyu rengi sarıya dönen kuyucuklar mikrotitre plak okuyucuda, 450 nm'de absorbansda ölçüldü. Kalibrasyon eğrisi suPAR standartları kullanılarak hazırlandı. Hasta örneğindeki suPAR'ın konsantrasyonu belirlendi. Çalışmamızda da serum örneklerinin kullanılması nedeniyle saptanan değerler belirtilen katsayı ile çarpılarak sonuçlar elde edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen suPAR değerleri, CRP, klinik, tedavi, sistem tutulumu ve kültür sonuçları ile birlikte Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın desteği ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Verinin tanımlayıcı istatistikleri medyan, minimum ve maksimum olarak belirtilmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

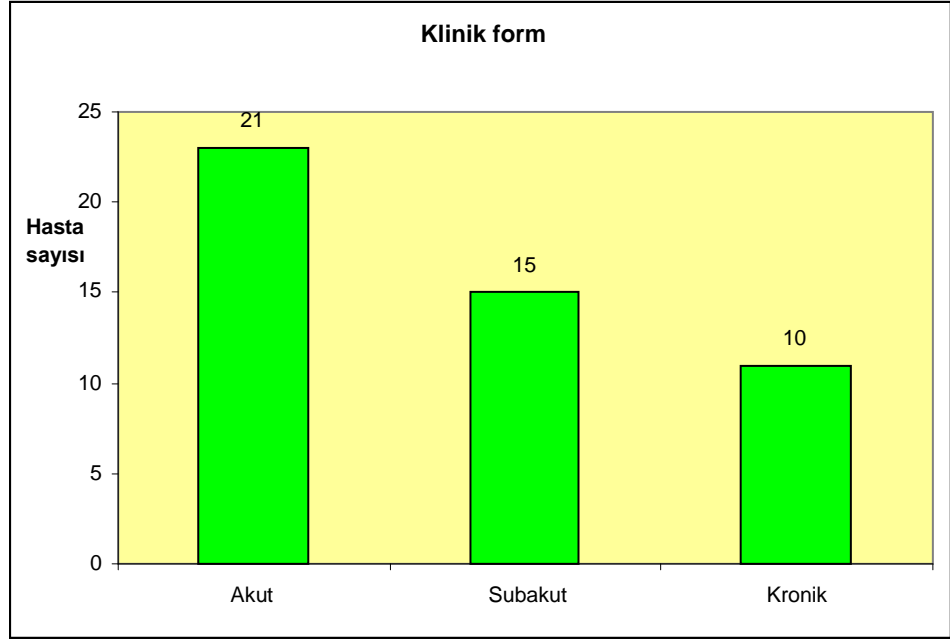
BULGULAR

Çalışmaya, 18'i kadın, 28'i erkek olmak üzere toplam 46 hasta alındı. Hastaların median yaş değeri $43\pm 15,71$ (20-86) yıl olarak bulundu (Tablo-1). Kontrol grubuna ise 26'sı kadın, 9'u erkek olmak üzere toplam 35 kişi alındı. Sağlıklı kontrol grubunda median yaş değeri $36\pm 8,41$ (28-63) yıl olarak bulundu. Brusellozlu hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre yaş daha yüksek idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,186$)

Tablo- 1: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyetlerinin karşılaştırılması.

	N	%	N	%
	Hasta		Kontrol	
Kadın	18	39,1	26	74,3
Erkek	28	60,9	9	25,7
Toplam	46	100,00	35	100,00
Yaş (Ortalama±Standat sapma)	43±15.71		36±8.41	

Hastalarımızın 21'i akut, 15'i subakut ve 10'u kronik bruselloz tanısı almış idi. Şikayet süresi sekiz haftadan kısa olanlar akut, sekiz hafta ile 1 yıl arasında olanlar subakut, bir yıldan daha uzun süreli olanlar kronik olarak değerlendirildi. Olguların klinik formlara göre dağılımı Şekil-3'de görülmektedir.



Şekil-3: Olguların klinik formlara göre dağılımı.

Olguların %34,7'sinde (n=16) enfeksiyon için olası kaynak saptanmıştı. Olguların 9'unda (%19,56) çiğ süt ürünleri ve özellikle taze peynir tüketimi mevcuttu. Altı (%13) olguda doğrudan hayvanlar ile temas öyküsü vardı. Bir olgu (%2,17) veteriner hekim idi. Olguların %65,21'inde (n=30) ise kaynak saptanamadı. Olguların olası bulaş yolları Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: Olguların olası bulaş yolları.

Bulaş yolu	N	%
Çiğ süt ve süt ürünü	9	19,56
Hayvan teması	6	13
Mesleki temas	1	2,17
Bilinmeyen	30	65,21

Hastalarımızın şikayeti en sık ateş yüksekliği (%69,56), ikinci sıklıkta bel ağrısı (%36,95) ve üçüncü sıklıkta ise artralji (%36,95) olduğu görüldü. Olguların semptomlarının dağılımı Tablo-3'de sunulmuştur.

Tablo-3: Bruselloz olgularının semptomları.

Semptom	Hasta sayısı	%
Ateş	32	69,56
Bel ağrısı	20	36,95
Artralji	17	36,95
Halsizlik	15	32,60
Terleme	14	30,43
Baş ağrısı	8	17,39
Miyalji	8	17,39
İştahsızlık	3	6,52
Kusma	2	4,35
Bulantı	2	4,35

Olgularımızda en sık saptanan fizik muayene bulguları ateş yüksekliği (%34,78) olup sonra sırasıyla osteoartiküler tutulum (%30,43) ve hepatomegali (%6,52) dir. Olgularımızda saptanan bulgular Tablo-4'de sunulmaktadır.

Tablo-4: Bruselloz olgularının bulguları.

Bulgular	Hasta sayısı	(%)
Ateş	16	34,78
Osteoartiküler tutulum	14	30,43
Hepatomegali	3	6,52
Splenomegali	2	4,35
Epididimorşit	1	2,17
Endokardit	1	2,17

Hasta ve kontrol grubunda serum suPAR düzeyleri değerlendirildiğinde, bruselloz grubunda suPAR düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo-5).

Tablo-5: Hasta ve kontrol grupta suPAR düzeyleri.

suPAR (ng/mL)	Hasta	Kontrol	P
Ortanca Değer (minimum-maksimum)	7,5 (3,3-48,1)	3,1 (1,1- 9,9)	< 0,001

CRP ve suPAR düzeyleri karşılaştırıldığında, CRP değeri eşik değerinin üstünde olan hastalarda suPAR düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$) (Tablo-6).

Tablo-6: Brusellozlu hastalarda CRP ve suPAR düzeyleri.

suPAR (ng/mL)	CRP <0,5mg/dl	CRP>0,5mg/dl	p
Ortanca Değer (minimum-maksimum)	6,5 (3,3-18)	8,8 (4,9- 48,1)	0,04

CRP: C-reaktif protein.

Akut, subakut, kronik brusellozlu hastalarda serum suPAR düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak hasta-kontrol grubunun aksine anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,697) (Tablo-7).

Tablo-7: Akut, subakut, kronik brusellozlu hastalarda suPAR düzeyleri.

suPAR (ng/mL)	Akut olgular	Subakut olgular	Kronik olgular	P
Ortanca Değer (minimum- maksimum)	6,8 (3,3- 48,1)	7,7 (3,5- 18)	8,8 (3,8- 19,6)	0,697

Tedavi öncesi alınan SUPAR düzeyleri, tedavi altındaki hastalardan ve tedavisi bitmiş hastalardan daha yüksek ve p=0,033 değeri ile istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (Tablo-8).

Tablo-8: Tedavi öncesi, tedavi altındaki hastalardaki ve tedavi bitiminden sonraki suPAR düzeyleri.

suPAR (ng/mL)	Tedavi öncesi olgular	Tedavi altındaki olgular	Tedavisi bitmiş olgular	P
Ortanca Değer (minimum- maksimum)	8,9 (4,3- 48,1)	6,2 (3,3- 18)	5,6 (3,8- 9,4)	0,033

Sistem tutulumu olan brusellozlu hastalar ile sistem tutulumu olmayan hastalar arasında suPAR düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,908$) (Tablo-9).

Tablo-9: Sistem tutulumu olan hastalar ile sistem tutulumu olmayan hastalardaki suPAR düzeyleri.

suPAR (ng/mL)	Sistem tutulumu var	Sistem tutulumu yok	p
Ortanca Değer (minimum- maksimum)	7,6 (3,5- 14,6)	7,4 (3,3- 48,1)	0,908

Oniki hastanın onunun kan örneğinde, ikisinin beyin omurilik sıvısı örneğinde kültürde *Brucella* spp. üremesi saptanmıştır. Kültürde üremesi olan hastalar ile kültürde üremesi olmayan hastalar arasındaki suPAR düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,0702$) saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-10: Kültürde üremesi olan hastalar ile kültürde üremesi olmayan hastalardaki suPAR düzeyleri.

suPAR (ng/mL)	Kültürde reme var	Kültürde reme yok	<i>p</i>
Ortanca Değer (minimum– maksimum)	9,5 (6,1- 48,1)	7,2 (3,3- 19,6)	0,072

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bruselloz, brusella bakterilerinin neden olduğu en sık görülen zoonotik hastalıklardan birisi olup, olgularda sıklıkla doğrudan ya da dolaylı olarak hayvan teması söz konusudur.

Hayvanların aşılması, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmesi ile gelişmiş ülkelerde ortadan kaldırılan hastalık, gelişmemiş ve ülkemizin de içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Brusellozla savaşımında hayvanların aşılması ve sütün pastörize edilmesi en önemli iki yoldur.

Türkiye’de bruselloz morbiditesi oldukça yüksek olmasına rağmen mortalitesi düşük bir enfeksiyon hastalığıdır (61).

Brusellozun düşük insidanslı olduğu ülkelerde, mesleki risk nedeniyle hastalık erkek cinsiyette daha sık görülmesine karşın, endemik olduğu ülkelerde cinsiyet farkı olmadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da erkekler daha çok (%60,9) etkilenmiştir.

Hastalık hemen her yaş grubunda görülmekle beraber daha çok genç erişkinleri tutmaktadır. Çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda ortalama yaş 27-43 arasında saptanmıştır (62-69). Çalışmamızda da olguların yaş ortalaması 43’dür. Özellikle ülkemiz gibi endemik ülkelerde bruselloz üretken yaş grubunu etkileyerek önemli morbidite ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde daha çok inhalasyon yolu ile bulaş ön plandadır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda %21 ile %80 arasında değişen oranlarda çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsüne rastlandığı bildirilmiştir (62-69). Olgularımızın %19,56’sında (n=9) çiğ süt ürünleri ve özellikle taze peynir tüketimi mevcuttu. Olguların %15’inde (n=7) doğrudan hayvanlar ile temas öyküsü vardı ve bunlardan biri mesleki temas

öyküsü olan veteriner hekim idi. Olguların %65,21'inde (n=30) ise kaynak saptanamadı.

Olgularımızda yakınmaların başlaması ile polikliniğimize başvuru arasında geçen süre bir hafta ile 13 ay arasında değişiyordu. Klinik form açısından değerlendirildiklerinde, 21'i (%25,9) akut, 15'i (%18,5) subakut, 10'u (%12,3) kronik formdaydı. Yapılan diğer çalışmalarda akut ve subakut başlangıç oranları arasında geçişler olduğu görülmektedir. Hastalığın bilinirliği ve farkındalığının tüm klinik branşlarda artması subakut formlara geçişi de azaltmaktadır. Çalışmamızda akut, subakut, kronik brusellozlu hastalarda serum suPAR düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak brusellozun klinik formları ile suPAR düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı konusunda fikir sahibi olabilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup, birçok organ ve dokuyu etkileyebilmektedir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Çok farklı klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir ve birçok hastalıkla karışabilir. İncelenen makalelerde hastalarda ateş yüksekliği %59-100, terleme %41-91, halsizlik %58-98, kas ağrısı %14-60, eklem ağrısı %40-84, baş ağrısı %20-64, kilo kaybı %10-53, iştahsızlık %31-73, döküntü %3-15, splenomegali %11-50, hepatomegali %9-55, periferik artrit %5-30, lenfadenopati %3-28 oranlarında saptanmıştır (62-69). Bizim olgularımızda da en sık semptom ateş yüksekliği (%69,56) olarak saptandı. İkinci ve üçüncü sıklıkta ise sırasıyla bel ağrısı (%43,47) ve artralji (%36,95) olarak saptandı.

Brusellozun en sık komplikasyonu osteoartiküler komplikasyonlar olup, prevalansı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Özellikle kuşkulandı duyarlı radyolojik yöntemlerle aranması bu komplikasyonun saptanma olasılığını artırmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda osteoartiküler komplikasyonlar %14-68 arasında değişen oranları ile ilk sırayı almıştır (63, 65-69). Çalışmamızda da en sık komplikasyon osteoartikular tutulum olarak saptanmıştır.

Bruselloz tanısı en kolay şekli ile genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında SAT testinin 1/160 titrede pozitif olmasıyla konulmaktadır. Ancak bu hastalığın kesin tanısı etkenin kültürde üretilmesiyle mümkündür. Son yıllarda kullanıma giren yarı ve tam otomatik kan kültür sistemleriyle bu bakteriler hem daha kısa sürede, hem de daha yüksek oranda üretilmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda bakteriyi üretme oranları %6-73 oranlarında bildirilmiştir (62-64, 66-69). Düşük oranların olduğu çalışmalarda her hastaya kan kültürü yapılmadığı ve hastaların daha önceden antibiyotik tedavisi aldıkları belirtilmiştir. Çalışmamızda Bactec 9000 (Becton-Dickinson ABD) otomatize kan kültür sistemleri kullanılarak 12 hastanın 10’unun kan kültüründe, 2’sinin BOS kültüründe *Brucella* spp. üretilmiştir. Ancak polikliniğimize başvuran her hastadan kan kültürü alınmadığından brusellozlu hastalarda bakteriyemi olup olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda kültürde *Brucella* spp. üremesi olan hastalar ile kültürde üremesi olmayan hastalar arasındaki suPAR düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Brusella enfeksiyonlarına karşı gelişen konak bağışık yanıtlarında antijen spesifik T hücre aktivasyonu, CD4+, CD8+ T hücreleri ve hüморal bağışık cevap rol oynamaktadır (44). Bununla birlikte asıl koruyucu bağışık yanıt hücresel bağışıklıktır. Hücresel bağışıklıkta temelde iki tip reaksiyon rol oynar. T hücre kökenli sitokinler mikroorganizmaların öldürülmesine yol açarken, diğer taraftan CD8 sitolitik T lenfositleri yolu ile enfekte hücrelerin lizisi gerçekleşir (43).

Bruselloz enfeksiyonunda sitokinlerin özellikle IF- γ , neopterin ve IL-12’nin nüks olgularında yüksek olduğu bildirilmiştir (70, 71).

Çeşitli klinik durumlarda suPAR düzeyinin artışı, uPAR ekspresyonu ve ayrışmasında artış veya monosit-makrofaj gibi uPAR eksprese eden hücrelerin sayısında artışa bağlı olabilir. İn vivo suPAR’ın en olası kaynağı, monosit ve endotel hücrelerinde uPAR’ın uPA veya diğer proteazlarla ayrışması gibi görünmektedir. suPAR, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar ve malign hastalıklarda serum düzeyinin arttığı, tedavi etkinliğini ve hastalık

prognozunu belirlemede etkili olduğu özellikle erişkinlerde çalışılmış bir gösterge olarak bildirilmektedir.

Enfeksiyon boyunca plazma suPAR düzeyinin yüksek olmasının nötrofil, monosit, vasküler hücrelerde uPAR up-regülasyonunu yansıtıtığı, artmış nötrofil ve monosit aktivitesinin bir göstergesi olduğu, uygun tedavi sonrası normal düzeye inmesi ile tedavi etkinlik ve prognoz göstergesi olarak suPAR'ın kullanılabileceği ne sürülmektedir.

Plazma suPAR düzeyleri tüberküloz, HIV enfeksiyonu, sepsis ve Kırım Kongo Kanamalı Ateş gibi enfeksiyon hastalıklarında ve enfeksiyon dışındaki malignite, dermatolojik hastalıklar gibi hastalıklarda araştırılmıştır.

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu, bakteriyemi ve sepsiste artmış suPAR düzeyleri bildirilmiştir ve yüksek düzeyler kritik hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bu hasta grubunda suPAR hastalık şiddeti ile ilişkili skorlara benzer prediktif değere sahiptir. suPAR'ın diagnostik nemi CRP ve prokalsitonin (PCT) gibi diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında tam olarak tanımlanamamıştır.

Septik ve septik olmayan karışık kritik hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada, yoğun bakım yatışı sırasında serum suPAR seviyeleri sağlıklı gönüllülerden daha yüksek bulunmuş. Sağlıklı gönüllülerde serum suPAR düzeyi ortalama 2,44 ng/ml iken kritik hastalarda ortalama 9,80 ng/ml olarak saptanmış. Septik hastalarda septik olmayanlara göre suPAR düzeyi daha yüksek iken, en yüksek seviye dekompanse karaciğer hastalarında görülmüş. Yoğun bakım ünitesine yatışta yüksek serum suPAR seviyesi olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuş. suPAR'ın, kritik hastalarda yoğun bakım ve uzun dönem mortaliteyi öngörebilen bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiş (72).

Son dönemde sepsis hastalarında suPAR'ın tanısalsama için kullanımı ve diğer belirteçlerle ilişkisini irdeleyen pek çok çalışma yapılmış. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu olan 132 hastada suPAR, PCT ve CRP'nin diagnostik değerinin incelendiği çalışmada, pozitif kan kültürü olan hastalarda olmayanlara göre serum suPAR seviyeleri anlamlı olarak yüksek

bulunmuş. suPAR değerleri PCT'ye benzer şekilde bakteriyemik hastaları, bakteriyemik olmayanlardan ayırt edebilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da kültürde *Brucella* spp. üremesi olan hastalar ile kültürde üremesi olmayan hastalar arasındaki suPAR düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Enfeksiyon hastalıklarında klasik belirteçlerden ateş, lökosit sayısı ve CRP hastalık şiddeti ve mortalite riskini öngörebilme açısından güvenilir değildirler. PCT bu klasik belirteçlere göre üstünlüğe sahiptir ama ideal değildir. suPAR genel olarak kullanılan belirteçlerle karşılaştırıldığında PCT'den bile daha iyi prognostik değere sahiptir. Bizim olgularımızda ise PCT değerlerine bakılmamıştır. Ancak çalışmamızda brusellozlu olgularda CRP ve suPAR düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldığında brusellozlu olgularda CRP ve suPAR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi. Ancak suPAR enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı hastalıklarda da yüksek saptanabildiğinden bruselloza özgü bir belirteç olmadığı kanaatine varılmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklarda suPAR prognostik özelliklere sahiptir (74). İnsan karotis plağı ve plazma suPAR seviyeleri kardiyak semptomları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, plak suPAR düzeyindeki artışın aterosklerotik plağın yırtılmaya eğilimi ile korelasyonu saptanmıştır (75). ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde suPAR'ın, tüm nedenlere bağlı mortalite ve tekrarlayan miyokard infarktüsü için stabil plazma belirteci olduğu gösterilmiştir (76).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan inhalasyon yanığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada, bronkoalveolar lavaj sıvısında suPAR düzeyleri ilk kez bakılmıştır. Inhalasyon yanığı olan hastalarda, inhalasyon yanığı olmayan mekanik ventilatördeki hastalardan daha yüksek pulmoner suPAR seviyeleri saptanırken, serum suPAR düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Pulmoner suPAR düzeyleri enflamasyon ve koagülasyon ile korelasyon gösterirken, fibrinoliz ile korelasyon göstermemiştir. Serum suPAR düzeyi mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri için öngördürücü

bulunmuştur. Pulmoner suPAR düzeyi inhalasyon yanığı olan hastalar için diagnostik iken serum suPAR düzeyi prognostik olarak değerlendirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda suPAR'ın prognostik değerine bakılmamıştır.

Çalışmamızda hücresele bağışıklığın etkin olduğu brusellozda suPAR serum düzeylerinde değişiklik olabileceği hipotezinden yola çıkılarak brusellozlu hastalarda serum suPAR düzeylerine bakılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Brusellozlu hastalarda serum suPAR düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. suPAR'ın brusellozlu hastaların tanısında önemli bir biyolojik belirteç olarak kullanılmasını belirlemek amacıyla yapılan bu prospektif çalışma, bu grupta ikinci çalışma özelliğini taşımaktadır.

Karsen ve ark.'nın (78) yapmış olduğu bir çalışmada, akut brusellozlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma suPAR düzeyleri bizim çalışmamıza paralel olarak kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuş.

Eugen-Olsen ve ark.'nın (79) yaptığı bir çalışmada serum suPAR düzeyi aktif tüberkülozu (TB) olan hastalarda TB negatif hastalara nazaran artmıştır. Tedaviyi takiben suPAR düzeyleri TB negatif hastaların düzeyine kadar gerilemiştir. suPAR düzeyleri TB hastalarında artmıştır ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Türkiye'den yapılan bir çalışmada kene kaynaklı zoonotik viral enfeksiyonlardan olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşli hastalarda plazma suPAR düzeylerinin tanı ve mortaliteyi tahminde değerli bir biyolojik gösterge olduğu bildirilmiştir. (80)

Çalışmamızda brusellozlu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma suPAR düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarla uPA sisteminin bir parçası olan suPAR düzeylerinin malign, enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda yüksek olduğu, hastalık seyri ve prognozu ile tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilecek iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir.

Biz de suPAR düzeylerinin brusellozlu olguların tanısında ve bu hastaların izlenmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği kanısındayız. Bununla beraber suPAR düzeyleri brusellozun akut, subakut ve kronik formlarını ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Ancak daha fazla sayıda olguyla, akut, subakut, kronik brusellozlu hastalarda yapılacak kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuçta binlerce insan her yıl hastalığa yakalanmakta, hastalık insanlarda fiziki yetersizlik ve işgücü kaybına neden olmakta, aynı zamanda hem insanlar hem de hayvanlardaki morbidite ve mortalite, ekonomik kayıba da neden olmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda nedeni bilinmeyen ateş etiolojisinde enfeksiyonlar %34-64, kollajenözler %4-23, neoplazmlar %11-26, diğer sebepler %2-16 olarak bildirilmiştir (81). Yurdumuzdaki bazı serilerde bruselloz tüberkülozdan sonra ikinci en sık görülen enfeksiyon hastalığıdır (81). Ülkemizde enfeksiyon hastalıkları sık görülmektedir ve nedeni bilinmeyen ateş etiolojisinde aklımıza, rastgele bir tedavi başlamadan önce, ayırıcı tanıda mutlaka bruselloz gibi non-spesifik bulgu ve belirtilerle seyreden hastalıklar gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sözen HS. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. 486-91.
2. Sümerkan B. Brusella türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 897-908.
3. Gotuzzo E, Celillo C. Brucella. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious diseases. Harcourt Brace Jovanovich Inc. Philadelphia: 1992. 1513-18.
4. Arda M. Türkiye'de hayvan brusellozunun durumu ve bruselloz mücadele projesi. 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1987. 166-77.
5. Moyer N.P. and Holcomb L.A. Brucella. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of clinical microbiology. Washington DC: ASM Press; 1995. 549-55.
6. Sümerkan B. Brusella türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1647-52.
7. Bilgehan H. *Brucella*. Klinik Mikrobiyoloji. İzmir: Barış Yayınları; 1996. 181-94.
8. Baysal B. Brucella. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Öncü Basımevi; 1999. 571-7.
9. Badur S. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. Klimik Derg 1990;3:17-20.
10. Türkçapar N, Kurt H. Bruselloz. Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları. Cilt 2. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002. 1015-24.
11. Sözen T.H. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 636-42.
12. Pappas G, Papadimitriou P, Aktiritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006; 6: 91-7.
13. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious disease. 6th edition. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2005. 2669-73.
14. Aygen B, Sümerkan B, Doğanay M, Sehmen E. Prostatitis and hepatitis due to *Brucella melitensis*: a case report. J Infect 1998;36:111.
15. Thalhammer F, Eberl G and Kopetzki-Kogler U. Unusual route of transmission for *Brucella abortus* Clin Infect Dis 1998; 26:764-5.
16. Doganay M, Aygen B, Esel D. Brucellosis due to blood transfusion. J Hosp Infect 2001;49:151-2.

17. Akçakuş M, Esel D, Çetin N, Paç Kısaarslan A, Kurtoğlu S. *Brucella melitensis* in blood cultures of two newborns due to exchange transfusion. Turk J Ped 2005;47:272-4.
18. Jiang X, Baldwin C. L. Iron augments macrophage-mediated killing of *Brucella abortus* alone and in conjunction with interferon gamma. Cell Immunol 1993;147:397-407.
19. Chugh TD, Nusrat H, Mustafa AS. A study of secreted cytokine profile in human brucellosis. 11th ECCMID 1-4 April Congress Book İstanbul: 2001. 601.
20. Campbell GA, Adams LG. The long-term culture of bovine monocyte-derived macrophages and their use in the study of intracellular proliferation of *Brucella abortus*. Vet Immunol Immunopatol 1992;34:291-305.
21. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. J Infect Dis 1992;14:131.
22. Gazapo E, Lahoz JG, Subiza JL, Baquero M, Gil J, de la Cocha EG. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: importance for diagnosis and follow-up. J Infect Dis 1989;159:219.
23. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Rev Infect Dis 1991;13:359.
24. Arijia J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. Clin Infect Dis 1992;14:131-40.
25. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. Int J Infect Dis 2003;7:173-82.
26. Young EJ. Brucella species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Elsevier principles and practice of infectious disease. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 2669-74.
27. Memish Z. Brucellosis control in Saudi Arabia: prospects and challenges. J Chemother 2001;13:11-7.
28. Gürler N. Brusellozda bakteriyolojik tanı yöntemleri. Klimik Derg 1990;3:21-2.
29. Dilmener M. Bruselloz'un klinik prezentasyonları. Klimik Derg 1990;3:23-5.
30. Young EJ. Brucella Species. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. USA: Churchill Livingstone; 2000. 2386-93.
31. Hoover DL, Friedlander AM. Brucellosis. Zajtchuk R, Bellamy RF (eds). Textbook of military medicine: Medical aspects of chemical and biological warfare. Washington, DC: Office of the Surgeon General, US Department of The Army; 1997. 513-21
www.vnh.org/MdAspChemBiowar
32. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 4th edition. Churchill Livingstone; 1995. 2053.

33. Kılıçturgay K. Brusellozisin kliniği. 24. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kayseri; 26-28 Haziran 1990.
34. Cesur S, Çapar Y, Demir P, Kurt H, Sözen TH, Tekeli E. Brucella orşiti: Dört olgunun incelenmesi. Klimik Derg 2002;15:22-4.
35. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. 571-7.
36. Karakukcu M, Patiroglu T, Ozdemir MA, Gunes T, Gumus H, Karakukcu C. Pancytopenia a rare hematologic manifestation of brucellosis in children. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:803-6.
37. Carbel MJ. Brucellosis in human and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7.
38. Baysallar M, Aydoğan H, Kiliç A, Küçükaraaslan A, Senses Z, Dogancı L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of Brucella species in a Turkish tertiary hospital. Med Sci Monit 2006;12:235-8.
39. Ariza J, Guidol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin: a randomized, double blind study. Ann Intern Med 1998;1;117:25-30.
40. Kaya O, Yaylı G. Bruselloz. Dahili Tıp Bilimleri 2006;1:222-7.
41. Akay Ö. Bakteryel enfeksiyonlarda immunité. In: Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker S (eds). İmmunoloji. 1. baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 1994. 316-26.
42. Kılıçturgay K. Enfeksiyonlara karşı savunma. İmmunolojiye giriş. 3. baskı. İstanbul: Güneş Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 127-43.
43. Yücel A. Bakteri, parazit ve funguslara karşı immün yanıt. Ustaçelebi S (ed). Temel ve klinik mikrobiyoloji. 1. baskı. Ankara: Öncü Basımevi; 1999. 267-89.
44. Oliveira SC, Soeurt N, Splitter G. Molecular and cellular interactions between *Brucella abortus* antigens and host immune responses. Veterinary Microbiology 2002;90:417-24.
45. Golding B, Scott D.E, Scharf O, et al. Immunity and protection against *Brucella abortus*. Microbes and Infection 2001;3:43-8.
46. Arda M. Antikorlar. In: Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker S (eds). İmmunoloji. 1. baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 1994. 47-52.
47. Hoffmann EM, Houle JJ. Contradictory roles for antibody and complement in the interaction of *Brucella abortus* with its host. Crit Rev Mikrobiol 1995; 21:153-63.
48. Dornand J, Gross A, Lafont V, et al. The innate immune response against *Brucella* in humans. Vet Mikrobiol 2002;90:383-94.
49. Svendsen MN, Ytting H, Brunner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. Surgical Infections 2006;7:463-71.
50. Huttunen R, Syrjanen J, Vuento R, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of

- disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2011;270:32-40.
51. Ploug M, Ronne E, Behrendt N, Jensen AL, Blasi F, Dano K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *J Biol Chem* 1991;266:1926-33.
 52. Backes Y, Van der Sluijs K, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012;38:1418-28.
 53. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:409-15.
 54. Ostergaard c, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36:14-9.
 55. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96:4091-5.
 56. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:686-92.
 57. Rabna P, Andersen A, Wejse C, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS ONE* 2012;7: 43933.
 58. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Medicine* 2012;10:2.
 59. Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ, et al. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. *Clin Chem* 1997;43:1868-76.
 60. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:409-15.
 61. Demirözü K, Çelik M, İyisan AS, Özdemir Ü, Erdenliğ S. Trakya bölgesinde brucellosis'in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg* 2000;31:31-4.
 62. Yüce A, Alp-Çavuş S, Yapar N, Çakır N. Bruselloz: 55 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2006;19:13-7.
 63. Kaya S. 44 Bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2007;20:17-19.

64. Tansel Ö, Yavuz M, Kuloğlu F, Akata F. Trakya Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 40 bruselloz olgusunun değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2003;17:1-4.
65. Mert A, Dumankar A, Tabak F, Tunç R, Hondur N, Aktuğlu Y. Bruselloz: 38 olgunun değerlendirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 1996;27:204-11.
66. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S, Aksu HSZ. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 1998;12:307-12.
67. Demirdağ K, Özden M, Kalkan A, Çelik İ, Kılıç SS. Bruselloz: 146 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Flora* 2002;7:120-5.
68. Gül HC, Coşkun Ö, Turhan V, et al. Bruselloz: 140 olgunun geriye dönük olarak irdelenmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007;6:249-52.
69. Geyik M F, Kökoğlu Ö F, Hoşoğlu S, Ayaz C. Brusellozlu 154 hastanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi (Journal of Dicle Medical School)* 2002;29:1-2.
70. Ahmed K, Al-Matrouk KA, Martinez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:425-7.
71. Akbulut H, Celik İ, Akbulut A. Cytokine levels in patients with brucellosis and their relations with the treatment. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:387-90.
72. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2011;15:63
73. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, et al. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem* 2013;46:225-9.
74. Lynqbaek S, Marrott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP and Framingham risk score. *Int J Cardiol* 2012; 18. [Epub ahead of print]
75. Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke* 2012;43:3305-12.
76. Lynqbaek S, Marrott JL, Moller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:1756-63.
77. Backes Y, Sluijs KF, Tuip be Boer AM, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with burn injuries and inhalation trauma requiring mechanical ventilation: an observational cohort study. *Critical Care* 2011;15:270.

- 78.Karsen H, Cesur S, Karaağaç L, et al. Serum mannose-binding lectin and plasma solubl urokinase receptor levels before and after treatment follow up the patients with brucellosis. Mikrobiyol Bul 2012;46:519-21.
- 79.Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:686-92.
- 80.Yılmaz G, Menteşe A, Kaya S, et al. The diagnostic and prognostic significance of solubl urokinase plasminogen activator reseptör in Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Clin Virol 2011;50:209-11.
- 81.Göktaş P, Ceran N, Coşkun D, Yenisolak A, Karagül E, Özyürek S. Nedeni bilinmeyen ateş: 35 olgunun analizi. Flora 2002;7:191-5.

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya, asistanlık eğitim sürecindeki emekleri ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdiği destek için hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. C. Özakin'a, yetişmemde emekleri olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm hocalarım sayın Prof. Dr. Okan Töre'ye, Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na, Prof. Dr. Güher Göral'a, Prof. Dr. Reşit Mıstık, Prof. Dr. E. Halis Akalın, Prof. Dr. Beyza Ener'e, Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Doç. Dr. Yasemin Heper'e, Doç. Dr. Emel Yılmaz'a, Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Doç. Dr. Ferah Budak'a, Doç. Dr. Oktay Alver'e, Uzm. Dr. Esra Kazak'a birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tezimin istatistik analizini yapan sayın Güven Özkaya'ya, sayın Raziye Ülker'e, laboratuvar, klinik ve poliklinikte görev yapan hemşire, biyolog, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tıp mesleğindeki en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık görevim boyunca her zaman yanımda olan, bana destek olan eşime, bu yola çıktığım ilk günden bugüne kadar maddi manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen kıymetli anne ve babama ve canım kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

14.01.1984 tarihinde Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa'da tamamladım. 2001 yılında Bursa Kız Lisesi'nden mezun olup Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak girdim. 2010 yılında evlendim.

