

Alkol, Diyabet ve *Brucella melitensis* İnfeksiyonu

Zeki YUMUK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Brucella türlerinin hastalık oluşturabilme özelliği konak immün yanıtına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin, *B.canis* köpeklerde abortusa, insanlarda ise bazen hafif bir infeksiyona neden olmaktadır. Diğer taraftan, *B.melitensis* insanda ölüme neden olabilecek infeksiyon meydana getirirken köpeklerde infeksiyona neden olduğu gösterilememiştir. *Brucella* türleri arasındaki bu farklılığın sebebi olarak konak immün sistemleri arasındaki farklılıklar gösterilmektedir. Organizmanın konak immün sistemiyle olan etkileşiminin anlaşılmasının, bruselloz tedavisinde karşılaşılan sorunların çözümlenmesinde ve koruyucu bir aşının geliştirilmesinde yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, immün yanıtın sağlam olacağı varsayılarak sınırlandırılmış ve immün yetmezlik durumunda meydana gelen infeksiyonun boyutu, tedavisi araştırılmamıştır. Bu derlemede, daha araştırılmamış *Brucella* infeksiyonu ve azalmış immün yanıt konusu ele alınmıştır. Konuyla ilgili tarafımızdan yapılan çalışmalar, literatür bilgisiyle birlikte bu alanda çalışacak araştırmacılara sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Alkol, diyabet, *B.melitensis*

SUMMARY

Alcohol, Diabetes and *Brucella melitensis* Infection

The properties of *Brucella* species for causing an infectious disease show some variability which depends on host immune responses. For example, although, *B.canis* causes abortus in dogs, it has no obvious effects at human to cause an infectious disease. Conversely, *B.melitensis* causes an infection in human which may causes death and not in the dogs to make an infection. Therefore, it is suggested that, the reason of this difference between the *Brucella* species is the differences between the host immune responses. Understanding the interaction between the organism and host immune response is not only participates solving the problem that encountered in the treatment of brucellosis but also gives clues to find a suitable strain for developing an effective vaccine. The investigations in this field is limited with the studies on immunocompetent hosts or experiments and not allowed studies with immunocompromised hosts. In this review, *Brucella* infection and impaired immunity is discussed and the data in the literature presents together with our experiences to the investigators working in this area.

Key words: Alcohol, diabetes, *B.melitensis*

GİRİŞ

Diyabet ve alkolizm toplum sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Diyabetik durum ve uzun süreli alkol tüketimi infeksiyon hastalıklarının iyileşmesinde rol oynayan Th1 tip immün yanıtın bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, infeksiyon hastalıkları diyabetik ve alkolik hastalarda, sağlıklı kişilere göre daha ağır ve ölümcül seyredebilmektedir.

Bruselloz, *Brucella* türü bakterilerin neden olduğu hayvanlardan insanlara bulaşan bir hastalıktır. *Bru-*

cella abortus'un neden olduğu infeksiyondan hayvanları korumada etkili bir aşı bulunmasına rağmen *B.melitensis*'in neden olduğu infeksiyonu önleyecek etkili bir aşı henüz geliştirilememiştir. Bu nedenle hem hayvanlarda hem de insanlarda *B.melitensis*'in neden olduğu bruselloz hastalığı önemini korumaktadır. İnsanlarda, *B.melitensis* diğer *Brucella* türlerinden daha ağır ve daha fazla komplikasyonlarla seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır. Evcil hayvanlarda ise bruselloz abortusa neden olduğu için büyük ekonomik kayıplara oluşturmaktadır. *B.melitensis*'in meydana getirdiği infeksiyonun iyileşmesinde Th1 tip immün yanıt rol oynamaktadır. Bu ne-

İletişim: Zeki Yumuk

e-posta: zyumuk@isbank.net.tr

denle, diyabet ve kronik alkol tüketiminin bruselloz seyrini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmüştür.

Dünya literatürü araştırıldığında bu konuda fikir verebilecek sadece tarafımızdan yapılmış 3 çalışma bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı, diyabet-bruselloz, alkol-bruselloz ve alkol-bruselloz-bruselloz tedavisi konularında deneysel hayvan modelleri kullanarak yapmış olduğumuz çalışmalardan elde edilen tecrübeleri ve yeni bir bakış açısını bu alanda çalışmayı amaçlayan kişilere aktarmaktır.

Brucella türlerinin özellikleri. *Brucella* genusunda 7 tür bulunmaktadır: *B.melitensis*, *B.suis*, *B.abortus*, *B.canis*, *B.ovis*, *B.neotomae* ve *B.maris*. *Brucella* türleriyle ilk tanışma, 1887 yılında Bruce adlı bir araştırmacı aracılığıyla gerçekleşmiştir. Bruce, Malta adasındaki salgında hastalığa yakalanmış kişilerin dalaklarından *B.melitensis* izole etmeyi başarmıştır. Bang; 1897 yılında kontajiyöz abortus etkeni olarak ineklerden *B.abortus*, Traum; 1914 yılında dişi bir domuzun fetusundan *B.suis*, Yeni Zelanda ve Avustralya'da; 1953 yılında, koçlarda cinsel yolla geçen epididimit etkeni olarak *B.ovis*, Stoenner ve Lackman; 1957 yılında tarla farelerinden *B.neotomae*, Carmichael ve Bruner; 1968 yılında, köpeklerden abortus etkeni olarak *B.canis* izole etmeyi ilk defa başarmıştır. En son 1993 yılında deniz memelilerinden (yunus, balina gibi) yeni bir *Brucella* türü (bi-ovari) izole edilmiştir ve *B.maris* adı verilmiştir. Filogenetik olarak *Brucella*, *Agrobacterium*, *Rickettsia*, *Rhizobium*'un da içinde bulunduğu *Proteobacteria*'nın α -2 alt grubunun bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır. *Brucella* genomunda diğer bir çok bakteriden farklı olarak iki kromozom bulunmaktadır. *B.melitensis* (Gen Bank NC 003317 ve NC 003318), *B.suis* (Gen Bank NC 002969) ve *B.abortus*'a ait genom sekans projeleri tamamlanmıştır ve bu sayede *Brucella* patojenitesinin anlaşılmasına yönelik bilgiler artmaktadır (1).

Bruselloz oluşabilmesi için *Brucella*'nın vücuda girdikten sonra makrofajda yaşamını idame ettirmesi gerekmektedir (2). Bu konuda, *Brucella* hücre duvarında bulunan oligopolisakkarit (OPS) yapının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. *B.abortus*, *B.melitensis* ve *B.suis*'in hücre duvarında bulunan

Lipopolisakkarit (LPS), OPS adlı bir yapı içermektedir. OPS bulunması bakterinin daha az immünojenik ve aynı zamanda konak immün yanıtına daha dirençli olmasına neden olmaktadır. *B.canis* ve *B.ovis* hücre duvar yapısında OPS bulundurmadığı için *B.abortus*, *B.melitensis* ve *B.suis*'in neden olduğu infeksiyonlara göre daha hafif seyirli infeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, *Brucella* türlerinin üretildikleri ortamdan etkilendikleri, bazı proteinler üreterek stres koşulları karşısında tepki verebildikleri gösterilmiştir (3). Sığır plasentasından izole edilen *B.abortus* suşunun, invitro üretilen aynı suştan, intrasellüler öldürme mekanizmalarının etkisine karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir (4). Makrofaj tarafından *Brucella* fagosite edildiğinde, bakteri tarafından 62, 28, 24 ve 17 kDa ağırlığında özel proteinler üretmektedir (5) ve bu proteinler makrofajların bakterinin öldürülmesi için oluşturulan asidik ortama direnç sağlamaktadır. Organizmanın dış ortam koşullarına dayanabilmesi de yine aynı şekilde bir takım mekanizmalar sonucu gerçekleşebilmektedir (5) ve bu özelliği sayesinde süt ve süt ürünleriyle hayvanlardan insanlara hastalık bulaşabilmektedir. Endemik bölgelerde pastörize edilmiş keçi sütünden yapılan peynir *B.melitensis* infeksiyonunun en önemli kaynağıdır; bakteri süt, krema ve peynir gibi gıdalarda uzun süre (8-11 hafta) canlı kalabilmektedir (6). Laktik asit fermantasyonu peynirin mayalandıktan 60-90 gün sonra peynirin olgunlaşmasına ve bakterinin ölmesine neden olmaktadır. Peynirin olgunlaştıktan sonra tüketilmesi hastalığın engellenmesi açısından önemli yer tutmaktadır. *B.melitensis* 37°C'deki sütte birkaç, 80°C'deki sütte ise 48 saat canlı kalabilmektedir. Sütün dondurulması bakterinin canlılığını etkilemediği gibi buzdolabındaki ette organizma 3 hafta canlılığını koruyabilmektedir. Hayvanlarda hastalık cinsel temas ile bulaşmaktadır. Hayvanın idrarı ve dışkısıyla çevreye atılan bakteri toprakta 40 gün kadar canlı kalabilmektedir. Nemli toprakta bakterinin canlı kalabilmesi süresi uzamaktadır.

Brucella infeksiyonu (Bruselloz). Bruselloz evcil ve vahşi hayvanlarda görülen ve insanlara hayvanlardan bulaşan, bir zoonotik hastalıktır (7). İnsanlara infekte sığır, koyun, keçi ve diğer geviş getiren hayvanlardan temas veya infekte ürünlerin tüketilmesi

ile bulaşmaktadır (3). İnsan brusellozu tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülebilmektedir (8). Özellikle *B.melitensis* ile meydana gelen infeksiyonlar daha ağır seyretmektedir. İnsan brusellozunda relaps ve tedavi başarısızlığına sık rastlanmaktadır (9), ayrıca brusellozdan koruyabilecek etkili bir aşı henüz geliştirilemediği için hastalık önemini korumaktadır (1).

Brucella insan vücuduna sindirim sistemi, mukoza, deri, konjunktiva ve solunum gibi birçok yol ile girebilmektedir. Bulaşma şekli hastalığın endemik olmasına, hastalığın eradikasyonuna yönelik bir program uygulanmasına ve diğer bazı etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Endemik bölgelerde, süt ve süt ürünleri hastalığın başlıca kaynağını oluşturmaktadır, ayrıca anti-asit kullanan hastalar bruselloz hastalığına daha kolay yakalanılmaktadır. Çoban, hayvan bakıcısı, çiftçi, kasap, mezbahana çalışanı, veteriner gibi hayvanlarla yakın temasta bulunan kişiler inhalasyon yoluyla bakteriyi vücutlarına alabilmektedir. Bruselloz, mezbahana çalışanlarına ve veterinerlere sıklıkla deriden bulaştığı için meslek hastalığı olarak ta değerlendirilmektedir. Aşı yapılırken sıçrayan damlanın konjunktivaya teması sonucu veya kan transfüzyonu ve kemik iliği transplantasyonu ile hastalık bulaşabilmektedir. Yeni doğan brusellozu nadir de olsa görülmektedir, anneden fetusa hastalık plasenta yoluyla veya anne sütüyle de geçebilmektedir. Bruselloz insandan insana cinsel temasta bulaşabilmekte ancak bu geçiş yolu sık görülmediği için önemsenmemektedir (10).

Hastalığa ait infeksiyöz doz *Brucella* türüne ve bulaş yoluna göre farklılık göstermektedir. Oral olarak 5000 tane ve solunum yoluyla 1300 tane *B.melitensis* alınması, insanda hastalığa neden olmaktadır. *B.abortus*'un oral yoldan bir infeksiyon oluşabilmesi için 106 sayıda bakterinin alınması gerekmektedir buna rağmen solunum yoluyla infeksiyon oluşabilmesi için sayının 100 olduğu belirlenmiştir (6). Hastalığa ait inkübasyon süresi, *Brucella* türüne, bulaşma yoluna ve alınan bakteri sayısına bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde kişi etkene sürekli maruz kaldığı için inkübasyon süresi tam olarak bilinmemesine rağmen ortalama 1-3 hafta olarak tahmin edilmektedir (8). Bruselloz, diğer ateşli hastalıklara benzer klinik

özellik göstermektedir. Bruselloz hastası hekime aritmi (11), görme bozukluğu gibi hastalıkla ilişkisiz gibi görünen nedenlerle de başvurabilmektedir. Bu nedenlerle bir çok klinik dalda hastalığa ayırıcı tanı da mutlaka yer verilmesi gerekmektedir.

Hastalığın aktif olması, hastalığa bağlı bir komplikasyonun varlığı bruselloz tedavisi açısından önemli olduğu için hastalığın en uygun sınıflandırma şu şekilde yapılmıştır: i) komplikasyonsuz aktif hastalık ii) komplikasyonlu aktif hastalık şeklinde bir sınıflandırma önerilmektedir. Kan veya vücut sıvı kültürlerinin pozitif sonuçlanmasının tedaviye katkısı gösterilememiştir (6). Hastalığa ait hikaye, klinik bulgu ve yüksek seviyede *Brucella* antikor titresi, aktif bruselloz hakkında önemli ipuçları vermektedir. Komplikasyon gelişmesi, brusellozun aktif olduğunu göstermesi açısından önemli bir ipucu oluşturmaktadır. Hastalığa bağlı gelişen komplikasyon hastalığın şiddetli seyrettiğini göstermektedir ve komplikasyon gelişen olgularda nüks ile daha sık karşılaşılmaktadır (7). Uygun tedavi seçimi açısından komplikasyon varlığının mutlaka araştırılması önerilmektedir. Komplikasyonun gelişmesine ve lokalizasyonuna bağlı olarak tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı, tedavinin süresi ve cerrahi girişim ihtiyacı belirlenmektedir. Aktif olmayan bir bruselloz olgusunun tedavi edilmesine gerek olmadığı düşünülmektedir.

Bruselloz, genellikle üşüme, titreme, ateş, halsizlik, iştahsızlık, eklem, sırt ve baş ağrısı belirtileriyle başlamaktadır. Ateş brusellozlu hastalarda diğer bulgulara göre daha sık görülmekte ve diurnal ritim göstermektedir; ateş öğleden sonra yüksek, sabah normal ölçülebilmektedir, istirahatla düşmekte ve hareketle artmaktadır. Bazen hasta ateşini hissetmemektedir, bu durumda ateş ancak düzenli ölçüm sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın başlangıç döneminde üşüme ve titreme ateşle birlikte seyretmektedir. Benzer belirtiler sıtmada da görülebildiğinden, bruselloz bu nedenle sıtmanın endemik olduğu bölgelerde gözden kaçabilmektedir. Periferik yayma bu gibi durumlarda yol göstermesi açısından önemlidir. Bruselloza bağlı gece terlemeleri görülebilmektedir. Hastalığın ağır seyrettiği olgularda terleme daha yoğun olmaktadır. Tüm eklem ve kaslarda ağrı ile birlikte halsizlik görülebilmektedir. Gezici nitelikte artirit ve sırt ağrısı sık görülmektedir. İştahsızlık hastalığın ilk bulgula-

rından bir tanesi olduğu için araştırılmalıdır. Uzun süren iştahsızlık, kilo kaybına neden olmaktadır. Erken evrede bulantı ve kusma rahatsızlık verici boyutta olabilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında mental değişiklikler görülebilmektedir. Bu değişikliğe bağlı olarak en sık depresyon ve çevreyle uyumsuzluk dikkat çekmektedir. Brusellozda semptom yoğunluğuyla, fizik muayene bulguları arasında bir uyum gösterilememiştir. Belirti ve bulgu arasında ortaya çıkan ters ilişki bruselloz teşhisinde önemli ipucu sayılmaktadır. Lenfadenopati çocuk hastalarda daha sık görülmektedir ve hastalığın ilk üç ayında daha fazla palpe edilmektedir. Lenfadenopati brusellozun aktif olduğunu göstermektedir. Lenfadenopatiyle birlikte splenomegali görülebilmektedir. Hastaların 3'te 2'sinde splenomegali ve hepatomegali ilk haftalarda teşhis edilebilmektedir ve hastalığın şiddetli seyrettiğini göstermektedir. Brusellozda eritematöz ve makülopapüller raş, trombositopenik purpura, ülser, püstül, eritema nodosum gibi deri bulguları görülebilmektedir. Tedavi başladıktan sonra tüm deri bulguları kaybolma eğilimi göstermektedir. Endokrin organ tutulumu ve buna bağlı fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu ile karşılaşıldığında tedaviye hemen başlanması gerekmektedir aksi takdirde hastada nörolojik sekel kalabilmektedir. Tüberkülozdan farklı olarak brusellozda uygun tedavi ile nörolojik sekeller iyileşebilmektedir.

Endemik bölgelerde hastalık 3-5 gün içinde kolaylıkla teşhis edilebilmektedir. Ancak hastalığın kontrol altına alındığı ülkelerde ayırıcı tanıda bruselloz düşünülmeyişi için teşhis uzun zaman alabilmektedir. Meslek, endemik bölgelere seyahat gibi ipuçları endemik olmayan bölgelerde hastalığın teşhisinde önemli rol oynamaktadır. Bruselloz teşhisinde *Brucella* antikor seviyesinin belirlenmesi önemli yer tutmaktadır. Endemik bölgelerde 1:320-1:640 dilüsyonda pozitiflik brusellozu düşündürmektedir. Buna rağmen endemik olmayan bölgelerde 1:160 dilüsyonda pozitiflik önemli kabul edilmektedir. Bazen hastalık belirti vermeden subklinik seyredilmektedir. Kan donörlerinde subklinik seyir hastalığın kan yoluyla bulaştırılması açısından önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle endemik bölgelerde kan donörlerine *Brucella* tarama testi yapılması önerilmektedir. Standart tüp

aglütinasyon (STA) testi, rose bengal kart testi, ELISA ve PCR testleri bruselloz teşhisinde kullanılmaktadır. Aglütinasyon testlerinde bazen prozon görülebilmektedir. Antikor miktarının aşırı derecede fazla olması veya bazı (aglütine olmayan) IgG ve IgA izotiplerinin aglütininleri bloke etmesi nedeniyle prozon meydana gelmektedir. Bu durum teşhiste birden fazla serolojik testin kullanılması gerektiğini göstermektedir. Rose bengal kart testi prozon problemini çözmektedir. Nörobruselloz vakalarında serebrospinal sıvıda antikor belirlenmesi işleminde de rose bengal tercih edilmektedir. Kompleman fiksasyon ve 2-merkaptotanol testleri aktif hastalığı göstermektedir. 2-merkaptotanol testi aynı zamanda tedaviye yanıtın araştırılmasında da kullanılmaktadır. Coombs antiglobülin testi ve kompleman fiksasyon testi aglütinasyon testlerinden farklı olarak hastalığın kronik döneminde de pozitif sonuç verebilmektedir. Yüksek seviyede IgG aktif hastalığı göstermektedir. Seviyenin düşmesi ise hastalığın geçirilmiş olduğunu göstermektedir. Kan ve diğer vücut sıvılarından yapılan kültürlerin inkübatörde 7 gün tutulması gerekmektedir. BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, Md) gibi kan kültür sistemleri inkübasyonun ortalama 5nci gününde pozitif sonuç verebilmektedir.

Uzun süren araştırmalara rağmen bruselloz tedavisinde istenilen başarıya henüz ulaşılamamıştır. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından rifampisin (600-900 mg/gün) ve doksisisiklin (200 mg/gün) kombinasyonu 6 hafta süreyle önerilmektedir. Bazı araştırmacılar streptomisin (IM) ve tetrasiklin (PO) kombinasyonunun tedavide daha başarılı olduğunu ve bu tedavi şekli uygulandığında nökslerin daha az görüldüğünü savunmaktadır (12). Rifampisin ve tetrasiklin kombinasyonu bazı hasta gruplarında denenmiş olmasına rağmen yeterli sonuç elde edilememiştir. Rifampisin ve kinolon kombinasyonu ise WHO tarafından önerilen tedavi şekline daha başarılı bulunmamıştır. Yeni çıkan antibiyotikler (yeni kinolonlar, beta laktamlar v.s) denenmektedir (13), bir kısmı başarısız bulunurken diğer bir kısmı için araştırmalar devam etmektedir. Komplikasyonlar (örneğin menenjit veya endokardit) ile seyreden bruselloz vakalarında rifampisin, tetrasiklin ve bir aminoglikozitten oluşan üçlü tedavi önerilmektedir (6). Komplike olmayan çocuk bruselloz olgularında rifampisin ilk tercih, ko-

trimaksazol ise alternatif antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Rifampisin ve ko-trimaksazol tek başına kullanıldığında genellikle nükse neden olmaktadır. Bu nedenle, çocuk hastalarda rifampisin ve ko-trimaksazolun birlikte kullanılması önerilmektedir. Levamisole ile immünostimülasyon bazı hastaların tedavisinde önerilmektedir ancak hastaların bu tarz bir tedaviden yararlanabildiğini gösteren objektif bir çalışma yapılmamıştır (14). İmmüno-suprese ajanlarla tedavi denemiş olmasına rağmen doz ayarlaması yapılamadığı için başarısız kalmıştır (15). Antiinflamatuar ajanlar bazı hasta grubunda belirtilerin azalmasını sağlamaktadır ancak etkisi geçici olmaktadır (12). Antijen tedavisi çok tehlikeli görüldüğü için şu an için önerilmemektedir, bu konunun daha çok çalışılması gerekmektedir (7).

Bruselloz tedavisinde başarısızlığa ve nükse neden olabilecek bir çok sebep sıralanmaktadır. Bu sebeplerin en önemlilerinden bir tanesi monoterapidir (6). Tedavide tek antibiyotik kullanıldığı taktirde kısa sürede direnç gelişmektedir. Diğer bir sebep, tedavi süresinin kısalığı olarak gösterilmektedir (16). İkili antibiyotik tedavisinin en az 6 hafta uygulanması gerektiği savunulmaktadır (17). Daha kısa süreli tedavide nüks daha sık görülmektedir. Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde lokalizasyona göre üçlü antibiyotik tedavisi veya gerektiği taktirde cerrahi girişim önerilmektedir (6-8). Komplikasyon bruselloz tedavisinde başarısızlığın en önemli sebebi olarak gösterilmektedir (6;12). Yapılan hayvan çalışmalarında infeksiyonun erken döneminde bruselloz tedavisine başlanılmasının geç dönemde tedaviye başlanılmasına göre daha fazla nükse sebep olduğu gösterilmiştir (18) (19). Antibiyotik tedavisine erken başlanması, *Brucella* proteinlerine ve LPS'sine karşı gelişen antikor yanıtını azaltmaktadır. Azalan antikor yanıtı, bruselloz tedavisindeki başarıyı sınırlamaktadır şeklinde bir açıklama ile konuya ışık tutulmaya çalışılmıştır. Bruselloz tedavisi ve immün yanıt arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Brucella, immün yanıt ve patogeneze. *Brucella* vücuda sindirim sistemi, konjunktival mukoza, solunum yolları veya deriden girmektedir. Bakteri vücuda girdikten sonra giriş yerinin hemen yakınında bulunan mononükleer veya polimorfonükleer lökositler

tarafından fagosite edilmektedir. Virulan *Brucella* türleri kemotaksis ve fagositozu inhibe edebilmektedir (2). B lenfositlerin yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanabilen bir lektin, *Brucellaların* hücre yüzeyinde de bulunmaktadır. Lektin ve benzeri yapıların reseptörler aracılığıyla immün sistem hücreleri haricinde diğer hücrelere de *Brucella* girişini sağladığı düşünülmektedir (3). *Brucella* fagosite edildikten sonra en yakın lenf noduna taşınmaktadır ve burada çoğalmaya başlamaktadır. İçinde bulunduğu hücrenin ölmesiyle birlikte bakteri ortama salınmakta ve kana geçerek bakteriyemiye neden olmaktadır. Bakteriyemi hastalığa bağlı, akut ateşli dönemin oluşmasına neden olmaktadır. Bakteriyeminin sıklığı hastalığın şiddetine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kan yoluyla bakteri retikuloendotelial sisteme gitmekte, ve çoğu karaciğer ve dalağa yerleşmektedir. *Brucella* aynı zamanda örneğin eklem, kalp, böbrek, santral sinir sistemi, ve genital organlara da lokalize olabilmektedir. Bakterinin dokuda meydana getirdiği hasar infeksiyona neden olan türe bağlı olarak değişiklik göstermektedir. *B.abortus* tipik olarak granüloamatöz reaksiyonlara neden olmaktadır. *B.suis* ise özellikle eklem ve dalakta kronik süperatif lezyonlar oluşturmaktadır.

Brucellaların yapısında bulunan LPS'ye karşı antikor akut dönemin başlamasından birkaç gün sonra veya subakut olgularda belirtiler başladıktan hemen sonra ortaya çıkmaktadır. *Brucella* antijenlerine karşı hücrel immün yanıt antikora paralel veya antikordan bağımsız olarak gelişmektedir. Bazı hastalar, hastalıkları boyunca anejrik kalabilmektedir. Çoğu hastada ise hem antikor yanıt hem de hücrel immün yanıt birlikte meydana gelmektedir (3). Hücrel immün yanıt ile özellikle aktive makrofajlar aracılığıyla hastalığın iyileşmesi mümkün olmaktadır.

Doğal immün yanıt, ilk etapta vücuda giren bakteri sayısını azaltmaya yönelik etkide bulunmaktadır. Bu işlemin gerçekleşmesi sürecinde, Th1 tip immün cevabın konakta hakimiyeti sağlanmaktadır. T hücrelerinin *Brucella* infeksiyonundaki ana görevi makrofajların, sitotoksik T-lenfositlerin aktivasyonu ve IgG2a ve IgG3 izotip değişimi için gerekli INF- γ salgılamaktır (2). CD4+, CD8+ ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından salınan INF- γ makrofajların bakterisidal fonksiyonunu harekete geçirmektedir (20). Aynı za-

manda sitotoksik CD8+ ve $\gamma\delta$ T hücreleri infekte makrofajları öldürmektedir. Th1 aktivasyonu sonucu gelişen IgG2a ve IgG3 patojenin opsonizasyonunu sağlayarak fagositozunu kolaylaştırmaktadır (2). Makrofajlar, reaktif oksijen radikalleri (ROI) ve reaktif nitrojen radikalleri (RNI) aracılığıyla bakterisidal etkide bulunmaktadır. Bu radikaller interferon (INF- γ) ve tümör nekrosiz faktör (TNF- α) salınması sonucu uyarılmaktadır. Başlangıçta, hücre içerisindeki *Brucellaların* öldürülmesinde ROI'nun RNI'dan daha önemli rol oynadığı sanılmıştır (1). Diğer taraftan demir yüklü makrofajların INF- γ ile uyarılması *Brucellaların* daha etkili bir şekilde yok edilmesini sağlamaktadır. Ancak *Brucella* infeksiyonunun kontrolünde hem ROI'nun hem de RNI'nun birlikte etkili olduğu gösterilmiştir (1). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise, *Brucella* infeksiyonunun INF- γ tarafından indüklenen interferon düzenleyici faktörler (IRF-1 ve ICSBP) tarafından kontrol altına alındığı gösterilmektedir (21).

Alkol ve *B.melitensis* infeksiyonu. Alkolik hastalarda infeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır. Bu hastalarda infeksiyonlar ağır seyretmektedir ve infeksiyonlara bağlı mortalite alkolik olmayan popülasyona göre daha fazla olmaktadır (22). Alkole maruziyet, *Listeria monocytogenes* (23), *Streptococcus pneumoniae* (24;25), *Legionella pneumophila* (26) ve *Mycobacterium avium* (27) gibi bakterilerin meydana getirdiği infeksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Mononükleer fagositler infeksiyon ajanlarının üremelerini kontrol altında tutmaktadır. Alkol ise mononükleer fagositlerin bu kabiliyetini azaltmaktadır (28). Alkoliklerde intrasellüler bakterilerin meydana getirdiği infeksiyonların prevalansı, alkolik olmayan popülasyona göre daha fazla bulunmuştur, çünkü hem akut hem de kronik alkol tüketimi Th1 tip immün cevabı etkilemekte ve antijene spesifik T hücre proliferasyonunu azaltmaktadır (29).

Brucella türü bakteriler intrasellüler yerleşim göstermektedir. *B.melitensis*'in meydana getirdiği infeksiyonun da, *L.monocytogenes* ve *L.pneumophila*'nin meydana getirdiği infeksiyon gibi alkol maruziyetinde etkilenebileceği düşünülmüştür. Literatür taraması sonucu elde edilen bilgiye göre, dünyada, "*Brucella* infeksiyonu ve alkol" etkileşimini gösteren bir ya-

yın bulunamamıştır.

Alkolün konak immün sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin araştırıldığı deneysel hayvan modelleri bulunmaktadır (24). Bu modellerden bir çoğunda fare kullanılmıştır. Farelere, intragastrik yoldan bir defada yüksek miktarda alkol verilerek akut alkol intoksikasyonu oluşturulabilmektedir ve bu modelin insandaki akut alkol tüketimini yansıtabileceği düşünülmüştür. Ancak, alkolün konak immün sistemi üzerindeki kronik etkisinin fare dayanıksız olduğu için yerine sıçan kullanılarak oluşturulabileceği düşünülmüştür (24;30). Bu nedenle, alkolün kronik etkisinin çalışılabilirdiği sıçan modelleri geliştirilmiştir. Ticari olarak hazırlanmış izokalorik, Liber Di-Charlie sıvı diyeti satılmaktadır. Liber Di-Charlie diyetinde alkol %36-42'lik bir orana sahiptir. Kontrol hayvanlarına alkolün yerine sıvı diyet içerisinde aynı kaloriyi sağlayacak şekilde glukoz verilmektedir. Liber Di-Charlie sıvı diyeti pahalı olmasına rağmen hazır olarak alındığı için uygulamada kolaylık sağlamaktadır. Yine aynı şekilde, sütle hazırlanan ve %36-42 oranında alkol içeren bir başka sıvı diyet daha bulunmaktadır. Sütle hazırlanan diyet Liber Di-Charlie diyetinin bir modifikasyondur ve ticari olarak satılmaktadır. Uzbay ve Kayaalp tarafından geliştirilen süt ile hazırlanan diyetin uygulanması zaman almaktadır, buna rağmen ekonomik ve kolay bulunabilme özelliğine sahiptir (31).

Deneysel bruselloz hayvan modelleri, yıllarca antibiyotiklerin bruselloz tedavisi üzerine etkisinin araştırılmasında başarıyla kullanılmıştır (32). Genellikle bu modelde farelere tercih edilmektedir. Ancak, alkolün kronik etkisinin araştırılmasında sıçan kullanılması gerektiğinden deneysel bruselloz modelinin sıçanlara uyarlanması gerekmektedir. Uyarlama basit bir şekilde intraperitoneal yoldan uygulanan *B.melitensis* dozunun vücut ağırlığı hesaplanarak artırılması şeklinde olmuştur (30).

Uzun süreli alkol tüketiminin, *B.melitensis* infeksiyonu üzerine etkisinin araştırılabilmesi için deneysel sıçan alkol modeli ile deneysel sıçan bruselloz modelinin aynı model üzerinde birleştirilmesi gerekmektedir. Uzun süreli alkol tüketimi-bruselloz sıçan modeli ilk defa uzun süreli alkol tüketiminin *B.melitensis* infeksiyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir ça-

lışamamızda kullanılmıştır. Çalışma sonunda, her iki modelin tek bir model üzerinde gerçekleştirilmesi için bir sakınca bulunmamış ve model başarıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, alkol verilen sıçanların karaciğer ve dalaklarından kontrol sıçanlarının karaciğer ve dalaklarına göre daha fazla ($p<0,05$) sayıda bakteri izole edilmiştir (Tablo 1). Elde edilen sonuç, kullanılan metoda dayandırılarak alkol verilen sıçanlarda bruselloz hastalığının kontrol sıçanlarına göre daha ağır seyrettiği şeklinde yorumlanmıştır. Ortaya çıkan bu duruma, alkolün immün yanıt üzerine olan olumsuz etkisinin neden olabileceği düşünülmüştür (30).

İlk çalışmada elde edilen sonuç, bir başka soruyu akla getirmiştir: Alkolik olmayan kişilerde kullanılan bruselloz tedavi şekli, alkolik olanların bruselloz tedavisinde de aynı başarıyı sağlayabilecek midir? Bu sorunun cevabını araştırmaya yönelik araştırma ikinci çalışmanın konusunu oluşturmuştur. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için ilk çalışmada kullanılan deneysel hayvan modeline tedavi eklenmiştir. Prototip tedavi şekli olarak dünya sağlık örgütünün önerdiği doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu tercih edilmiştir. Literatür araştırmasıyla sıçan bruselloz tedavisinde çalışılacak doz belirlenmiştir (32). Dozun belirlenmesinde tüm sıçanlarında kür sağladığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmış en küçük doz olma kriteri alınmıştır. Sonuçta, rifampisin dozu 6 mg/kg/gün

ve doksisisiklin dozu 10 mg/kg/gün olacak şekilde tercih edilmiştir. Çalışma boyunca tedavi intragastrik yolla uygulanmıştır.

İkinci çalışmada, kontrol sıçanlarının bruselloz tedavisinde rifampisin ve doksisisiklin kombinasyonu ile %100 başarı sağlanmıştır. Alkolik sıçanların bruselloz tedavisinde ise rifampisin ve doksisisiklin kombinasyonu ile başarı %64,7 oranında bulunmuştur (yayınlanmamış veri) (Tablo 1).

Sıçanlarda tedavi boyunca ölçülen ilaç kan seviyeleri yeterli düzeyde bulunmuştur, ayrıca izole edilen bakterilerin hiçbirinde tedavide kullanılan ilaçlar karşı direnç gelişmemiştir. Alkolik sıçanlarla kontrol sıçanlar arasında ortaya çıkan tedavi başarısındaki farkın sebepleri çalışmanın amacını aşmaktadır ve başka çalışmaların konusu olabilecek niteliktedir. Olasılıkla, alkol verilen sıçanlarda, tedavi alkol tüketiminden kaynaklanan immün yanıtta azalmadan etkilenmiştir.

Diyabet ve *B.melitensis* enfeksiyonu. Diyabeti olanlarda enfeksiyon hastalıkları diyabeti olmayanlara göre daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Örneğin, diyabet tedavisinde insülin kullanılmadan önceki dönemde tüberküloz diyabetik hasta grubunun en önemli mortalite sebebinin oluşturmuştur. Literatür taraması sonucu elde edilen bilgiye göre,

Tablo 1. Alkolün bruselloz hastalığı ve bruselloz tedavisi üzerine etkisi

Gruplar	Ağırlık (g), min-max			CFU, Ortalama±SD, (CI95%)	
	Vücut	Dalak	Karaciğer	Dalak	Karaciğer
Tedavili Grubu¹					
Alkol (n: 17)	190-265	0.38-1.15	6.92-11.64	133±230, (14.64-251.7) ³	6.6±13, (-0.108-13.33) ³
Kür (n: 11)	190-260	0.38-1.15	6.92-11.64	0	0
Infekte (n: 6)	200-265	0.51-0.93	7.02-10.02	377±243, (121.3-633.2)	18±16, (1.36-36.11)
Kontrol (n: 15)	200-285	0.38-0.98	6.55-10.23	0	0
Tedavisiz Grup²					
Alkol (n: 12)	230-320	0.39-1.32	6.77-10.18	5699±363, (4900-6499)	244±41, (153.3-334.9)
Kontrol (n: 12)	240-340	0.42-0.87	6.64-9.92	609±57, (483.3-735.4)	58±14, (26.50-88.82)

¹ Alkolün bruselloz tedavisi üzerine etkisi başlıklı çalışmadan alınan veri (yayınlanmamış)

² Alkolün bruselloz hastalığı üzerine etkisi başlıklı çalışmadan alınan veri

³ $P<0,05$, istatistiksel olarak kontrol grubunda kilerinden anlamlı derecede daha fazla

dünyada, “*Brucella* infeksiyonu ve diyabetin” etkileşimini gösteren bir yayın bulunamamıştır. Klinik uygulamada, bu tarz bir etkileşimin bilinmesi, tedavinin uygunluğu açısından önem taşımaktadır. Diyabet multisistemik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarla, diyabetin immün sistemi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Alkol gibi diyabette Th1 tip immün yanıtı olumsuz etkide bulunmaktadır (33). Alkol ve diyabet arasındaki bu benzerlik daha önce yapılmış olan alkol ve bruselloz çalışmasının bir benzerinin diyabet ve bruselloz için yapılması düşünülmüştür.

Diyabetin konak immün sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin araştırıldığı deneysel hayvan modelleri bulunmaktadır (34). Bu modellerden bir çoğunda fare kullanılmıştır. Farelere, intraperitoneal yoldan bir defada düşük dozda streptozotocin verilerek diyabetik model oluşturulabilmekte ve bu modelin streptozotocin dozunu artırarak insandakine benzer doza bağlı olarak gittikçe artan ağırlıkta diyabeti yansıtabileceği düşünülmektedir. Ancak, diyabetin konak immün sistemi üzerindeki kronik etkisini yansıtacak modelin, sıçan kullanılarak oluşturulmasının daha doğru olacağı düşünülmüştür, çünkü fareler dayanıksız olduğu için bir hafta gibi bir sürede ölebilmektedir. Bu nedenle, diyabetin kronik etkisinin çalışılabildiği sıçan modelleri geliştirilmiştir, ve insülin üreten hücreleri tahrip etmek için modelde streptozotocin kullanılmaktadır. Ticari olarak streptozotocin toz şeklinde 100, 250, 500 mg’lık veya 1 gr’lık şişelerde satılmaktadır. Toz halindeki streptozotocin tampon içeren bir sıvı ile solüsyon haline getirilmekte ve intraperitoneal yoldan uygulanmaktadır.

Diyabetin, *B.melitensis* infeksiyonu üzerine etkisinin araştırılabilmesi için deneysel diyabetik sıçan alkol modeli ile deneysel bruselloz sıçan modelinin aynı model üzerinde birleştirilmesi gerekmektedir. Diyabet-bruselloz sıçan modeli ilk defa, diyabetin *B.melitensis* infeksiyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmamızda kullanılmıştır. Çalışma sonunda, her iki modelin tek bir model üzerinde gerçekleştirilmesi için bir sakınca bulunmamış ve model başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, diyabetik sıçanların karaciğer ve dalaklarından kontrol sıçanlarının karaciğer ve dalaklarına göre daha fazla ($p<0,05$) sayıda bakteri izole edilmiş-

tir (Tablo 2, Şekil 1). Elde edilen sonuç, kullanılan metoda dayandırılarak diyabetik sıçanlarda bruselloz hastalığının kontrol sıçanlarına göre daha ağır seyrettiği şeklinde yorumlanmıştır (35). Ortaya çıkan bu duruma, diyabetin immün yanıt üzerine olumsuz etkisinin neden olabileceği düşünülmüştür.

Brucella infeksiyonu ve deneysel hayvan modeli.

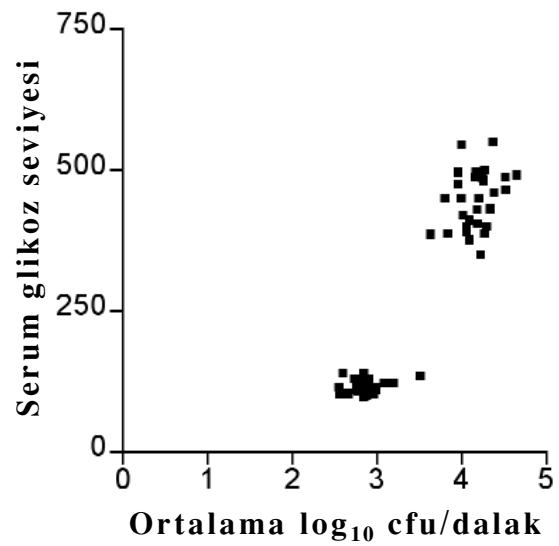
Yarım asır önce geliştirilen deneysel bruselloz hayvan modeli tedavide etkili olabilecek, nüks ve tedavi başarısızlığının daha az görülebileceği bir tedavi şekli geliştirebilmek amacıyla yıllarca kullanılmıştır ve günümüzde de kullanılmaktadır (32). Bu modelde fa-

Tablo 2. Diyabetin bruselloz hastalığı üzerine etkisi

Gruplar	Streptozotocin ²	İnsülin (NPH)	Serum Glukozu (mg/dL) ¹	Ortalama log ₁₀ cfu/organ ağırlığı	
				Dalak	Karaciğer
A (n: 12)	80 mg/kg iki kez	none	488.1 ± 11.71	4.266 ± 0.06	2.327 ± 0.07
B (n: 10)	65 mg/kg bir kez	none	403.0 ± 10.01	3.975 ± 0.05	1.928 ± 0.08
C (n: 8)	80 mg/kg iki kez	10mU/g	446.4 ± 12.62	4.228 ± 0.06	2.163 ± 0.13
Control (n: 20)	Uygulanmadı	none	119.5 ± 3.588	2.934 ± 0.07	1.588 ± 0.10

¹Veri ortalama ± SEM şeklinde ifade edilmektedir.

²Sıçanlarda diyabetin indüklenmesi için uygulanan streptozotocin dozu. NPH: Neutral Protamine Hagedron Insulin. CFU: Colony Forming Unit



Şekil 1. Serum glikoz seviyesi ile dalaktan izole edilen *B. melitensis* sayısı arasındaki ilişki gösterilmektedir.

re veya sıçan diğer deney hayvanlarına kıyasla daha fazla tercih edilmektedir. Fare ve sıçanların insan brucellozunu daha iyi yansıttığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (36).

Modelde, *B.melitensis* 16M standart suşu kullanılmaktadır. Sağlanan suştan kültür *Brucella* agar besiyerinde (Difco, Detroit, MN, USA) bakteriler logaritmik faza girinceye kadar 37°C’de yapılmaktadır. Kültürde üreyen bakteriler kullanılıncaya kadar 4°C’de saklanmaktadır. Deney hayvanlarından izole edilen *B.melitensis* tanısı bakterinin koloni şekline, yapısına, üreme tipine ve gram boyalı preparattaki görüntülerine göre yapılmaktadır.

Logaritmik fazdaki *B. melitensis* 16M suşlarından serum fizyolojik içinde mililitresinde 2×10^5 - 4×10^5 canlı hücre (cfu) içeren bir karışım hazırlanmaktadır. Her sıçana 0,5 ml serum fizyolojik içerisinde 2×10^5 - 4×10^5 canlı hücre intraperitoneal yoldan uygulanmaktadır. Bruselloz infeksiyonun gelişmesi için 7 gün süreyle beklenilmektedir. Sıçanların çalışma boyunca su ve katı besine kesintisiz olarak ulaşabilmeleri sağlanmaktadır.

İnokülasyon yapıldıktan 7 gün sonra tüm sıçanların vücut ağırlıkları tartılmakta ve kaydedilmektedir. Aseptik koşullarda sıçanların dalak ve karaciğerleri çıkartılıp tartılmakta ve kaydedilmektedir. Sıçanların dalak ve karaciğerlerindeki *B. melitensis* sayısının belirlenmesi için küçük bir doku parçası 1 ml steril serum fizyolojik içerisinde homojenize edilmektedir. Homojenize edilen solüsyondan 0,1 ml, serum fizyolojik ile 10 kat dilüe edildikten sonra *Brucella* agara ekilmektedir. Ekimler 37°C’de 72-96 saat inkübe edildikten sonra koloni sayımı yapılmaktadır. Her ekim 3 defa tekrar edilmektedir. Elde edilen değerlerin ortalaması alınarak kaydedilmelidir. İnkübasyonun dördüncü gününde kültürlerde üreme görülmemiş ise kültürler steril kabul edilmeden önce 3 gün daha inkübe edilmektedir.

Sıçan dalak ve karaciğerinden izole edilen bakteri sayısı hastalığın değerlendirilmesi açısından belirlenmektedir. Tedavi değerlendirmesinde, bakteri sayısının azalması tedavinin etkili olduğunu göstermektedir. Kür ise dalak ve karaciğerden hiç bakteri izole edilememesi şeklinde ifade edilmektedir. Hastalığın

şiddetinin değerlendirilmesinde, dalak ve karaciğerden izole edilen bakteri sayısı kontrol grubundakilerine göre daha fazla ise hastalık daha şiddetli seyretmektedir şeklinde yorumlanmaktadır. Sonuçların yorumlanması açısından karaciğer ve dalak ağırlığının veya bu organların vücut ağırlığına oranlarının brucelloz hastalığına yönelik tutarlı bir bilgi verebileceği modelin geliştirildiği ilk yıllarda düşünülmüş olmasına rağmen daha sonra bunların hastalıkla ilgili tutarlı bir bilgi vermediği fark edilmiştir. Ancak buna rağmen modelin uygulanmasında bu verilerinde hesaplanması önerilmektedir.

Sonuç ve öneri. Alkol bağımlılığı ve diyabet geniş kitleleri etkisi altına almıştır. Her iki hastalıkta da infeksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Alkol ve diyabet, Th1 tip immün yanıtın bozulmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, intrasellüler bakterilerin meydana getirdiği infeksiyonlar, alkolik ve diyabetik hastalarda diğer infeksiyonlardan daha sık görülmektedir. Bu hasta gruplarında meydana gelen infeksiyonların tedavisi zor olmaktadır ve infeksiyonlara bağlı mortalite normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir.

Bruselloz gelişmiş ülkelerde nadir görüldüğü için hastalığın HIV ile ilişkisini gösteren çok az çalışma bulunmuştur (6). HIV pozitifliğinin hastalığın seyrini etkilemediği veya brucellozun HIV pozitif hastalarda AIDS sendromuna geçişi kolaylaştırmadığı söylenmektedir. Yapılan bir klinik çalışmada, farklı yaş gruplarında brucelloz serolojisi, brucelloza ait klinik bulgular ve brucelloz tedavisi araştırılmıştır. Bu araştırmaya göre, yaşı 65’in üzerinde olan hastaların immün yanıtında yetmezlik bulunmasına rağmen, genç hasta grubuna uygulanan brucelloz tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Aynı çalışmada, yaşlılığa bağlı immün yanıtta azalmanın brucelloza ve tedavisine olumsuz etkide bulunmadığı tartışılmıştır (37). Bir iki yayında kanserli hastalarda brucellozun ağır seyrettiğinin belirtilmiş olmasına rağmen konuyla ilgili ayrıntı ve kaynak bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar genel olarak, HIV pozitifliği, yaşlılık ve kanser nedeniyle meydana gelen immün yetmezliğin brucelloz hastalığının seyrini ve tedavisini olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. HIV virüsü Th1 yanıtın bozulmasına neden olmadığı için brucelloz hastalığının seyri-

ni etkilememiştir şeklinde yorumlar yapılmaktadır. Yaşlılık-Brucella infeksiyonu veya kanser-Brucella infeksiyonu başlıklı çalışma henüz yapılmamıştır, bilgiler bazı yayınların tartışma kısmından elde edilmiştir. Bu nedenle, Brucella infeksiyonu ve azalmış immün yanıt konusunda HIV pozitifliği, yaşlılık ve kanser bruselloz ilişkili yorumlarının gerçeği yansıtmayabileceği düşünülmektedir. Bu alanda deneysel hayvan modelleri kullanılarak yapılacak çalışmalar önem kazanacaktır. Kronik alkol tüketimi-Brucella infeksiyonu ve diyabet-Brucella infeksiyonu konulu çalışmalarda kullanılan ve geliştirilen deneysel hayvan modelleri bu nedenle büyük önem kazanmakta ve bu yöndeki çalışmaların önünü açmaktadır.

Bruselloz tedavisinde yaşanan sorunların (nüks ve tedavi başarısızlığı) çözümünde izlenecek yol sadece yeni çıkan antibiyotiklerin denenmesi ile sınırlandırılmamalıdır. Literatürde antibiyotik etkisinin invitro ve invivo araştırıldığı sayısız yayın bulunmaktadır. E-test kullanılarak daha gerçekçi antimikrobiyal duyarlılık testi verilebildiği savunulmaktadır. Buna rağmen bruselloz tedavisinde dirence bağlı başarısızlık duyarlılık testleri ile gösterilememektedir. Antibiyotik etkinliğinin denendiği deneysel hayvan çalışmalarının da klinik uygulama ile örtüştüğü konusunda şüpheler gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenlerle bruselloz tedavisinde yaşanan sorunların çözülmesinde antibiyotiklerin denendiği çalışmalar haricinde yeni araştırma alanları bulunmalıdır. Bruselloz ve erken antikor konulu çalışmaların arttırılması tedavide başarısızlık ve nüks sorununa açıklık getirebilecek önemli bir yoldur. Bruselloz hastalığının tedavisinde tedaviye erken veya geç başlanmasının da başarıyı etkilediği savunulmuştur. Etkene karşı antikor geliştikten sonra tedaviye başlanılmasının nüks görülme sıklığını azalttığı düşünülmektedir.

Hayvanlardan insanlara bruselloz hastalığının bulaşmasını önleyen bir aşı henüz geliştirilememiştir ve hastalığa yakalanan kişilerin tedavisinde istenilen başarıya henüz ulaşamamıştır. Bruselloz tedavisini konusunda çalışmalar devam etmektedir. Bu alandaki çalışmaların ana konusunu antibiyotikler oluşturmaktadır. Halbuki, tedavide başarısızlığı etkileyen diğer unsurlarda araştırılmalıdır. Örneğin, uzun süreli alkol tüketimi ve diyabet sıçanlarda bruselloz hastalığının

kontrol sıçanlarına göre daha ağır seyretmesine neden olmaktadır ve antibiyotik kullanımından bağımsız bir durum oluşturmaktadır. Bruselloz tedavisinde tedavi protokollerinin bu ve benzeri durumlar göz önüne alınarak yeniden yapılması gerekmektedir. Konak immün cevabının hastalığın iyileştirilmesinde anahtar rol oynadığı ve antibiyotik tedavisinin ise bu etkini gerçekleştirmesini hızlandırdığı düşünülmelidir. Bu bakış açısının, yeni deneysel hayvan çalışmaları ile pekiştirilmesi ve bruselloz tedavisinin istenilen başarıya ulaştırılması amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Ko J, Splitter GA:** Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clin Microbiol Rev* 16:65 (2003).
2. **Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP:** The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet Microbiol* 90:383 (2002).
3. **Corbel MJ:** *Brucella*. "Collier L, Balows A, and Sussman M(eds.) : Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infection.", p. 829, Georgina Bentliff, U.K (1998).
4. **Elzer PH, Phillips RW, Robertson GT, Roop RM:** The HtrA stress response protease contributes to resistance of *Brucella abortus* to killing by murine phagocytes. *Infect Immun* 64:4838 (1996).
5. **Teixeira-Gomes AP, Cloeckert A, Zygmunt MS:** Characterization of heat, oxidative, and acid stress response in *Brucella melitensis*. *Infect Immun* 68:2954 (2000).
6. **Madkour MM:** Brucellosis: overview. "Madkour MM (ed.): Madkour's, Brucellosis." p. 1; Springer, Germany (2001).
7. **Corbel MJ, MacMillan AP:** Brucellosis, "Collier L, Balows A, and Sussman M (eds.): Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections p. 819, Georgina Bentliff, U.K (1998).
8. **Young EJ:** An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 21:283 (1995).
9. Miscellaneous fastidious gram-negative bacilli. "Koneman EW, Allen SD, Janda WB, Schreckenberger P C, and Winn W C (eds.): Diagnostic Microbiology.", p. 395 , J B Lippincott, Philadelphia (1997).
10. **Ruben B, Band JD, Wong P, Colville J:** Person-to-person transmission of *Brucella melitensis*. *Lancet* 337:14 (1991).
11. **Axon AT, Rimmer DM:** Brucellosis presenting with arrhythmia. *Br Med J* 2:695 (1969).
12. **Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A:** Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 53:245 (1997).
13. **Kocagoz S, Akova M, Altun B, Gur D, Hascelik G:** In vitro activities of new quinolones against *Brucella melitensis* isolated in a tertiary-care hospital in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 8:240 (2002).
14. **Young EJ, McMillan K:** Effects of levamisole in murine brucellosis. *J Infect Dis* 156:530 (1987).
15. **Raptopoulou-Gigi M, Boura P, Valcanos N, Goulis G:** Conventional therapy and levamisole in the management of chronic brucellosis. *J Infect Dis* 147:1123 (1983).
16. **Young EJ:** *Brucella* species. "Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (eds.), Principles and Practice of Infectious Disease", p. 2669, Churchill Livingstone, New York (2005).
17. **Corbel MJ:** Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 3:213 (1997).
18. **Serre A:** Immunology and pathophysiology of human brucellosis . "Young EJ and Corbel MJ (eds.): Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects ", p.85 CRC Press, Boca Raton, Fla. (1989).
19. **Bowden RA, Racaro GC, Baldi BC:** Effect of early antibiotic treatment on the antibody response to cytoplasmic proteins of *Brucella melitensis* in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 6:440 (1999).
20. **Yingst S, Hoover DL:** T cell immunity to brucellosis. *Crit Rev Microbiol* 29:313 (2003).
21. **Ko J, Gendron-Fitzpatrick A, Splitter GA:** Susceptibility of IFN regulatory factor-1 and IFN consensus sequence binding protein-deficient mice to brucellosis. *J Immunol* 168:2433 (2002).
22. **Sternbach GL:** Infections in alcoholic patients. *Emerg Med Clin North Am* 8:793 (1990).
23. **Saad AJ, Domiati-Saad R, Jerrells TR:** Ethanol ingestion increases susceptibility of mice to *Listeria monocytogenes*. *Alcohol Clin Exp Res* 17:75 (1993).
24. **Davis CC, Mellencamp MA, Preheim LC:** A model of pneumococcal pneumonia in chronically intoxicated rats. *J Infect Dis* 163:799 (1991).
25. **Jareo PW, Preheim LC, Lister PD, Gentry MC:** The effect of ethanol ingestion on killing of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus*

epidermidis by rat neutrophils. *Alcohol Alcohol* 30:311 (1995).

26. Yamamoto Y, Klein TW, Friedman H: Differential effects of ethanol on permissive versus nonpermissive macrophages infected with *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med* 203:323 (1993).

27. Bermudez LE, Young LS: Ethanol augments intracellular survival of *Mycobacterium avium* complex and impairs macrophage responses to cytokines. *J Infect Dis* 163:1286 (1991).

28. Jerrells TR, Sibley D: Effects of ethanol on cellular immunity to facultative intracellular bacteria. *Alcohol Clin Exp Res* 19:11 (1995).

29. Szabo G: Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol* 34:830 (1999).

30. Yumuk Z, Özdemirci S, Erden BF, Dündar V: The effect of Long-term ethanol feeding on *Brucella melitensis* infection of rats. *Alcohol Alcohol* 36:314 (2001).

31. Uzbay IT, Kayaalp SO: A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res* 31:37 (1995).

32. Shasha B, Lang R, Rubinstein E: Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin, co-

trimoxazole, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, doxycycline, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 36:973 (1992).

33. Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, Yamamura Y: Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. *Infect Immun* 28:127 (1980).

34. Yumuk Z, Küçükbaşmacı Ö, Büyükbaba Boral Ö, Küçükker Anđ M, Dündar V: The effects of streptozotocin-induced diabetes on brucellosis of rats. *FEMS Immunol Med Microbiol* 39:275 (2003).

35. Fang F, Wang HL, Ye P, Deng HL, Dong GL, Ma LL, Wang J: Detection of autoantibodies in the serum of primary hepatocarcinoma patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 1:94 (2002).

36. Shasha B, Lang R, Rubinstein E: Efficacy of combinations of doxycycline and rifampicin in the therapy of experimental mouse brucellosis. *J Antimicrob Chemother* 33:545 (1994).

37. Colmenero JD, Reguera JM, Cabrera FP, Cisneros JM, Orjuela DL, Fernandez-Crehuet J: Serology, clinical manifestations and treatment of brucellosis in different age groups. *Infection* 18:152 (1990).