



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FARKLI KÜLTÜR ORTAMLARI KULLANILARAK ÇELİK
BİYOREAKTÖRDE BRUCELLA ABORTUS S-19 BAKTERİSİNİN
ÜRETİMİNİN OPTİMİZE EDİLMESİ**

İBRAHİM YAŞAR

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FARKLI KÜLTÜR ORTAMLARI KULLANILARAK ÇELİK
BİYOREAKTÖRDE BRUCELLA ABORTUS S-19 BAKTERİSİNİN
ÜRETİMİNİN OPTİMİZE EDİLMESİ**

İBRAHİM YAŞAR

**BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. FARUK SÜZERGÖZ**

**Şanlıurfa
2025**

TEŐEKKÖR

Yüksek Lisans tez konumu belirlenerek tez çalışmamın yürütölmesini üstlenen, çalışmalarım süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle katkılarını esirgemeyen danışman hocam **Prof. Dr. Faruk SÜZERGÖZ**'e, tez çalışmam boyunca bana yol göstermekle birlikte tüm aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
SİMGELER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	4
2.1. GENEL BİLGİLER.....	4
2.2. Brusella bakterisi	4
2.3. Tarihçe.....	6
2.4. Epidemiyoloji	9
2.5. Bulaşma yolları	11
2.6. Koruma ve Kontrol.....	12
2.7. Tedavi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Materyal ve Yöntem	18
3.1.1. Materyal	18
3.1.1.1. Brucella Abortus S-19	18
3.1.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler	18
3.1.1.3. Kullanılan laboratuvar malzemeleri.....	19
3.1.1.4. Biyoreaktör	21
3.1.2. Yöntem.....	21
3.1.2.1. Brucella abortus S-19 Pasajlanması.....	21
3.1.2.2. Farklı besiyerlerin hazırlanması	21
3.1.2.3. Biyoreaktörün sterilizasyonu.....	22
3.1.2.4. Biyoreaktöre besiyeri transferi	22
3.1.2.5. Biyoreaktöre inokulat eklenmesi	22
3.1.2.6. Biyoreaktörde üretim.....	22
3.1.2.7. Biyoreaktörden numune alımı.....	23
3.1.2.8. Biyoreaktörden ürün toplama.....	23
3.1.2.9. Brucella Abortus S-19 canlılık sayımı	24
4. BULGULAR.....	27
4.1. Besiyeri 1 ile yapılan üretim sonuçları ve parametreleri	27
4.2. Besiyeri 2 ile yapılan üretim sonuçları ve parametreleri	28
4.3. Besiyeri 3 ile yapılan üretim sonuçları ve parametreleri	29
4.4. Üretimde kullanılan besiyerlerin üretebilirlik karşılaştırmaları ve sonuçları.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
5.1. Büyüme Verimliliği ve Ortam Etkisi	33
5.2. Literatür ile Karşılaştırmalı Değerlendirme.....	33
5.3. Aşı Kalitesi Açısından Önemi.....	34
5.4. Endüstriyel Üretime Yansıması.....	34
6. SONUÇLAR.....	35
7. ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR.....	38
ÖZGEÇMİŞ.....	42

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI KÜLTÜR ORTAMLARI KULLANILARAK ÇELİK BİYOREAKTÖRDE BRUCELLA ABORTUS S-19 BAKTERİSİNİN ÜRETİMİNİN OPTİMİZE EDİLMESİ

İBRAHİM YAŞAR

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Tez Danışman: Prof. Dr. FARUK SÜZERGÖZ

Yıl: 2025, Sayfa : 54

Bruselloz, Brucella bakterilerinin yol açtığı zoonotik enfeksiyonlardan olup, bulaşmada doğrudan ya da dolaylı olarak enfekte hayvan veya ürünleri ile temas önem taşımaktadır. Brusellozun önlenmesinde alınacak tedbirlerin başında aşılama gelmektedir. Ülkemizde brucella aşısı üretiminde kullanılan metodlarla aşı üretimi yetersiz kalmakta ve yüksek oranda iş gücüne ihtiyaç duymaktadır. Aşı üretiminde kullanılan mediumları optimize ederek sanayi tipi üretimi arttırmak bir ihtiyaç haline gelmiştir. Son yıllarda paslanmaz çelik biyoreaktörler aşı üretiminde önemli yer tutmakta olup, aşının kalitesini ve üretim miktarını önemli ölçüde etkilemektedir. Paslanmaz çelik biyoreaktörler, aşı hazırlamada bakteri üremetimi için gerekli ortamı (sıcaklık, pH, oksijen, karıştırma hızı) sağlamada önemli katkılar sunmaktadır. Bu çalışma ile hali hazırda sığırlarda uygulanmakta olan Brucella S19 aşısı için bakterilerin sıvı besiyerinde üretiminin optimizasyonu amaçlanmıştır. Katı besiyerinde üremesi tamamlanan bakteriler steril paslanmaz çelik biyoreaktörde üç farklı sıvı besiyerinde pasajlanmıştır (1. besiyeri: tryptose , yeast extract, glucose , NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, 2. besiyeri: proteose peptone , yeast extract, glucose , NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, 3. besiyeri: tryptone, yeast extract, glucose , NaH₂PO₄, Na₂HPO₄). Pasajlama işlemi %30 O₂ ortamında, 37 °C'de, pH 6.8'de sürdürülmüştür. Pasajlamalarda karıştırma hızı 300 ile 420 rpm arasına ayarlanmıştır. Pasajlamalar esnasında: 0, 6, 12, 24, 36, 48. saatlerde numune alınarak canlılık sayımı yapılmıştır. Her bir besiyeri için uygulamalar üç kez tekrarlanmıştır. 1., 2. ve 3. besiyerlerinde 48. saatlerde en yüksek miktarda bakteri sayıları 10.2x10¹¹, 7.1x10⁹ ve 6.0x10¹⁰ olarak belirlenmiştir. Üç farklı besiyerinin karşılaştırılması sonucunda en ideal üreme ortamının tryptose, yeast extract, glucose , NaH₂PO₄, Na₂HPO₄ olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamız koruyucu hekimliğin en önemli unsuru olan aşılamalara katkı açısından önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Bruselloz, aşı, biyoreaktör, Brucella Abortus S-19, zoonoz

ABSTRACT

MASTER THESIS

OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION OF BRUCELLA ABORTUS S-19 BACTERIA IN A STEEL BIOREACTOR USING DIFFERENT CULTURE MEDIA

İBRAHİM YAŞAR

**HARRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE EDUCATION
BIOLOGY DEPARTMENT**

**Thesis Supervisor: Prof. Dr. FARUK SÜZERGÖZ
Year: 2025, Page : 54**

Brucellosis is a zoonotic infection caused by Brucella bacteria, and direct or indirect contact with infected animals or their products is important in transmission. Vaccination is the primary measure to be taken in preventing brucellosis. With the methods used in the production of Brucella vaccines, vaccine production is insufficient and requires a high level of labor. It has become a necessity to increase industrial production by optimizing the mediums used in vaccine production. In recent years, stainless steel bioreactors have taken an important place in vaccine production and significantly affect the quality and production amount of the vaccine. Stainless steel bioreactors make significant contributions in providing the necessary environment (temperature, pH, oxygen, mixing speed) for bacterial growth in vaccine preparation. This study aimed to optimize the production of bacteria in liquid media for the Brucella S19 vaccine, which is currently being applied in cattle. Bacteria whose growth was completed on solid medium were passaged in three different liquid media in a sterile stainless steel bioreactor (1. medium: tryptose, yeast extract, glucose, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, 2. medium: proteose peptone, yeast extract, glucose, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, 3. medium: Tryptone, yeast extract, glucose, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄). The passaging process was continued in a 30% O₂ environment, at 37°C, and at pH 6.8. The mixing speed was set between 300 and 420 rpm during passaging. During passaging, samples were taken at 0, 6, 12, 24, 36, 48. h and viability counts were performed. Applications were performed triple order for each medium. The highest bacterial counts in the 1., 2. and 3. media at 48. h were determined as 10.2x10¹¹, 7.1x10⁹ and 6.0x10¹⁰, respectively. As a result of the comparison of three different media, we can say that the most ideal growth medium is tryptose, yeast extract, glucose, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄. Our study is important in terms of contributing to vaccinations, which are the most important elements of preventive medicine.

KEYWORDS: Brucellosis, vaccine, bioreactor, Brucella Abortus S-19, zoonosis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	Brucella Abortus S-19 bakterisi.....	18
Şekil 3.2.	Biostat c plus model fermentör	21
Şekil 3.3.	Fermentörden toplanan ürün.....	24
Şekil 3.4.	Canlılık sayımında kullanılan katı besiyeri	26
Şekil 4.1.	Faklı dilusyonlardaki canlılık görselleri.....	28
Şekil 4.2.	Petrilerdeki koloni görselleri	29
Şekil 4.3.	Üretimde kullanılan besiyerlerin üretebilirlik karşılaştırmaları	31
Şekil 4.4.	İstatistiksel analiz sonuçları.....	31
Şekil 4.5.	İstatistiksel analiz sonuçları.....	32

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1.	Üretim parametreleri	22
Çizelge 4.1.	Besiyeri 1 üretim parametreleri.....	27
Çizelge 4.2.	Üretimi yapılan serilerin farklı saatlerdeki canlılık sayımları.....	27
Çizelge 4.3.	Besiyeri 2 üretim parametreleri.....	28
Çizelge 4.4.	Üretimi yapılan serilerin farklı saatlerdeki canlılık sayımları.....	28
Çizelge 4.5.	Besiyeri 3 üretim parametreleri.....	29
Çizelge 4.6.	Üretimi yapılan serilerin farklı saatlerdeki canlılık sayımları.....	30
Çizelge 4.7.	Besiyerlerinin üretebilirlik canlılık sayımları	30

SİMGELER

%	Yüzde
C	Derece
g	Gram
L	Litre
M	Molar
m	metre
N	Azot
T	Süre (Gün)
µ	Mikrogram

KISALTMALAR

PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
CFU	Colony Forming Unit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
LPS	Lipopolisakkarit
Lyf	Liyofilizasyon
OIE	Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü
RNA	Ribonükleik Asit
rpm	Dakikadaki devir sayısı
TSA	Trypticase Soy Agar
TSB	Trypticase Soy broth
µL	Mikrolitre
µg/ml	Mikrolitre/Mililitre

1. GİRİŞ

Brusella da dahil olmak üzere zoonotik hastalıklar uzun süredir halk sağlığı açısından önemli bir endişe kaynağı olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre zoonotik hastalıklar, tüm insan patojenlerinin en az %61'ini oluşturur ve son on yılda salgınlara neden olan bulaşıcı hastalıkların %75'i zoonozlardır. Bu, zoonotik hastalıkların ele alınmasının artan önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bu hastalıklar benzersiz zorluklar yaratır ve onlarla etkili bir şekilde mücadele etmek için multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir (Tosun, 2010).

Hayvancılığın yeterli koruma önlemlerinin bulunmadığı ve ilkel yöntemlerin kullanıldığı ülkelerde yapıldığı durumlarda hastalıkların hem insanlara hem de hayvanlara bulaşması önemli bir sorun haline gelmektedir. Yetersiz ısı işlem görmüş et ve süt ürünlerinin yanı sıra fetüslerin uygunsuz şekilde imha edilmesi ve genital akıntı bu hastalıkların yayılmasına katkıda bulunmaktadır (WHO, 1999). Hayvanlardan insanlara bulaşma sırası şu şekildedir: Koyun ve keçilerden *Brucella melitensis*, sığırlardan *B. abortus*, domuzlardan *B. suis* ve kedi ve köpeklerden *B. canis* olarak söylene bilir (Lee ve ark 2009 ;Pappas ve ark 2006; Roth ve ark 2003).

Yetişkin hayvanlar bruselloza daha yatkınken, genç hayvanlar genellikle hastalığa karşı direnç gösterir. Bağışıklığın kazanılması brusellaya karşı direncin geliştirilmesinde çok önemli bir rol oynar. Sonuç olarak bruselloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde sığırlara *B. abortus* S19 ve/veya RB 51 aşılarının, koyun ve keçilere ise *B. melitensis* Rev.1 aşılarının uygulanmasıyla enfeksiyonun insidans ve prevalansı en aza indirilebilir (Benkirane, 2006 ; Yingst and Hoover 2003).

B. abortus S19 ve RB51 aşıları sığırları bruselloza karşı korumada etkilidir. Ancak bu aşıların *B. melitensis*'e karşı koruma sağlamadığını belirtmek önemlidir. Sığır sürülerinde *B. melitensis* kontaminasyonunun tespit edildiği durumlarda Rev-1 aşısı uygulanır. Bruselloz bağışıklığında hücresel bağışıklığın humoral bağışıklığa göre daha önemli bir rol oynadığını belirtmektedir. Bu nedenle bu hastalığa karşı bağışıklık sağlamak için canlı aşılardan yararlanılmaktadır (CarvalhoNetave, ark., 2010).

Başta Türkiye olmak üzere Akdeniz ülkelerinde bruselloz yaygın bir hastalıktır. Bu bulaşıcı hastalık hem hayvanları hem de insanları etkileyerek enfeksiyona yol açar (Esel ve ark,2004).

Türkiye’de büyükbaş ve küçükbaş hayvancılığı olumsuz etkileyen ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan önemli bir hastalık olan bruselloz, aynı zamanda zoonotik özelliği nedeniyle halk sağlığı açısından da tehdit oluşturmaktadır. Sadece hayvanlarda değil, insanlarda da hastalığa yol açması nedeniyle önemli bir zoonoz olarak sınıflandırılmaktadır (Seyda ve ark,1999).

Bakterilerin neden olduğu bu hastalık; sığır, koyun ve keçi gibi evcil hayvanlar üzerinde zararlı etkilere neden olmakta, düşüklere, süt veriminin azalmasına, damızlık değerinin azalmasına ve kısırılığa yol açmaktadır. Önemli ekonomik zarar vermesinin yanı sıra halk sağlığı açısından da önem taşımaktadır (Kılıçarslan 2008).

Dünyanın pek çok ülkesinde halk sağlığı ve ekonomiyle ilgili sorunlar devam ediyor. Birincil faktörlerden biri olarak tanımlanan bruselloz, dünyadaki en büyük hastalıklar arasında yer alan, önde gelen zoonotik bir hastalık olarak ön plana çıkmaktadır (Agasthya ve ark. 2007).

Bruselloz, hızlı yayılma potansiyeline sahip, kontrol altına alınması güç ve uzun süreli mücadele gerektiren bir hastalıktır. Bu durum, hem hastalığın eradikasyonunu zorlaştırmakta hem de önemli ekonomik harcamaları beraberinde getirmektedir. Ayrıca, hayvansal protein kaynaklarının mevcudiyetini olumsuz yönde etkileyerek gıda güvenliğini tehdit etmekte, enfekte hayvanların ve bunlara ait ürünlerin ticaretini kısıtlamakta ve özellikle kırsal bölgelerde geçimini hayvancılıkla sağlayan üreticilerin sosyo-ekonomik gelişimini engellemektedir (Kılıçarslan 2008).

Ülkemizde brusellozun mortalite oranı göreceli olarak düşük olmasına rağmen endişe verici derecede yüksektir. Bu bulaşıcı hastalık her yıl binlerce kişiyi etkilemekte ve sadece fiziksel engelliliğe değil aynı zamanda iş kaybına da yol açmaktadır (Mehli ve ark. 2008).

Bruselloz, tüm sistemleri etkileyen ve farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen, tanı ve tedavisi oldukça güç bir hastalık olduğu belirtilmiştir. Hayvanlarda yavru atımları ile büyük ekonomik kayıplara ve insanlarda da şiddetli kronik enfeksiyonlara neden olan bruselloz hastalığının teşhisi için serolojik test yöntemlerini geliştirmek ve hastalıktan korunma amacıyla kullanılabilecek aşılarda hazırlanması için aşı suşu ve üretim koşullarının optimizasyonu büyük önem arz etmiştir. Bu çalışmada üretim yöntemini ve üretim koşullarının büyük ölçekli üretime en iyi şekilde optimizasyonunu sağlayıp, aşı üretimine katkı sağlamaktır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. GENEL BİLGİLER

2.2. Brusella bakterisi

Brusella cinsi bakteriler: hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz, 0,7-1,5µm boyunda, 0,4-0,7 µm eninde, fakültatif hücre içi gram negatif kokobasillerdir. Moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Daha çok tek olarak bulunmakla birlikte, daha az sıklıkta ikili küçük kümeler ve kısa zincirler meydana getirebilirler. Pasajlarda özellikle R koloni oluşturan tiplerde kapsül izlenmezken, S şeklinde genelde mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül varlığı izlenir (Akgün ve ark., 2017).

Brusella zorunlu aerobik bakteriler arasında yer alır. Bazı türleri (*B. abortus* ile *B. suis*'in bazı alt tipleri) genelde ilk izolasyonlarında çoğalabilmek için CO₂'ye gereksinim gösterirler. Oksidatif metabolizmaya sahiptirler. Enejilerini karbonhidrat ve aminoasit kullanımından sağlarlar. Çoğu brusella türü enerji için i-eritritolu kullanmaktadır. Genellikle yapılan ilk izolasyonda bakterinin üremesi için aminoasitler, nikotinamid, biotin, pentotenik asit ve tiamin içeren kompleks besiyerlerine ihtiyaçları vardır. Brucellanın üremesi için demir ve manganez vb. eser metallere ihtiyaç duymaktadır. Sekestrasyon ve depolama görevi olan bakterioferritin için demire ihtiyaç vardır. Bakterinin tüm suşları katalaz pozitifdir. Bazı suşlarında ise aynı zamanda oksidaz pozitiflik görülür. Nitrat redüktaz bakterinin çoğu suşu tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle nitratları nitritlere indirgeme özelliğine sahiptirler (Young, 2005).

Bakterinin H₂S üretme özelliği türleri ve alt tipleri birbirinden ayırt edilmede yararlı olmaktadır. Proteolitik aktivitelerinin düşük olması nedeniyle, eritrositlerde hemoliz yapmadıkları ya da jelatini eritemedikleri tespit edilmiştir. Bu bakterilerden *B. suis* ve *B. canis*' in üreaz aktivitesi yüksek saptanmıştır. Bazı brusella türlerinde üreaz aktivitesi düşük tespit edilmiştir. (*B. ovis*'in üreaz aktivitesi saptanmamıştır). İndol negatif ve asetilmetil karbinol oluşturmaz, metil kırmızısı testi negatiftir. Brusella cinsi bakteriler: hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz, 0,7-1,5µm boyunda, 0,4-0,7 µm eninde, fakültatif hücre içi gram negatif kokobasillerdir. Moleküler hareket nedeniyle, yerlerinde titreşirler (Braunien hareket). Daha çok tek olarak bulunmakla birlikte, daha az sıklıkta ikili küçük kümeler ve kısa zincirler meydana getirebilirler.

Pasajlarda özellikle R koloni oluşturan tiplerde kapsül izlenmezken, S şeklinde genelde mukoid koloni oluşturan suşlarda kapsül varlığı izlenir. Brusella zorunlu aerobik bakteriler arasında yer alır. Bazı türleri (*B. abortus* ile *B. suis*'in bazı alt tipleri) genelde ilk izolasyonlarında çoğalabilmek için CO₂'ye gereksinim gösterirler. Oksidatif metabolizmaya sahiptirler. Enejilerini karbonhidrat ve aminoasit kullanımından sağlarlar. Genellikle yapılan ilk izolasyonda bakterinin üremesi için aminoasitler, nikotinamid, biotin, pentotenik asit ve tiamin içeren kompleks besiyerlerine ihtiyaçları var. (Madkour, 2008).

Brusellanın üremesi için demir ve manganez vb. eser metalleriye ihtiyaç duymaktadır. Sekestrasyon ve depolama görevi olan bakterioferritin için demire ihtiyaç vardır. Bakterinin tüm suşları katalaz pozitifdir. Bazı suşlarında ise aynı zamanda oksidaz pozitiflik görülür. Nitrat redüktaz bakterinin çoğu suşu tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle nitratları nitritlere indirgeme özelliğine sahiptirler. Bakterinin H₂S üretme özelliği türleri ve alt tipleri birbirinden ayırt edilmede yararlı olmaktadır. Proteolitik aktivitelerinin düşük olması nedeniyle, eritrositlerde hemoliz yapmadıkları yada jelatini eritemedikleri tespit edilmiştir. Bu bakterilerden *B. suis* ve *B. canis*' in üreaz aktivitesi yüksek saptanmıştır. Bazı brusella türlerinde üreaz aktivitesi düşük tespit edilmiştir. (*B. ovis*'in üreaz aktivitesi saptanmamıştır). İndol negatif ve asetilmetil karbinol oluşturmaz, metil kırmızısı testi negatiftir (Koçoğlu ve ark., 2008).

Brusella bakterisi yapılan ısı ve pastörizasyon işlemlerine oldukça duyarlı bir mikroorganizmadır. 60 °C'de 10-12 dakikada, %0,1 fenolde 15-20 dakikada, 72 °C'de 15 saniyede, 100°C'de ise hemen ölürler. Bakterilerin pastörizasyon işleminde hızlıca ölmeleri önemlidir. Bu sebeple pastörize edilmiş süt ve süt ürünlerinden brusella hastalığının bulaşma olasılığı oldukça düşüktür. Kaşar ve tulum peyniri uzun süre uygun koşullarda bekletildiğinde, yoğurtta ise yüksek asidite nedeniyle hastalık bulaşı olmamaktadır (Arda ve ark. 1997; Pappas ve ark.2006).

Brusella türü mikroorganizmaların hücre duvarı incelendiğinde dış membran proteinleri ve somatik-lipopolisakkarit (S-LPS) antijenleri dışında genelde ortak antijenik yapılara sahiptirler. Yapılan jel diffüzyon ve aglütinin absorpsiyon yöntemleriyle somatik A ve M ile L zarf antijeni bu bakterilerin yapılarında tespit edilmiştir. *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*'in liposakkaritlerinin A ve M diye adlandırılan iki değişik antijenik yapısı vardır. Bu antijenik yapıların bakteri türlerinin virülansından sorumlu olduğu gibi Brusella türlerinin tanımlanmasından

kullanılmaktadır (Fidancı, 1995; Karasoy, 2000; Brucella, 2008; Savaşan, 2013).

B. abortus'ta daha fazla olan L antijeni, mikroorganizmadan yakın zamanda ayrılan bakterilerde tespit edilmiş, yapılan aglütinasyonlara engel olmakta beraber 100°C'de 30 dakika ısıtılma işleminden sonra ortamda tükenmektedir. Salmonellalardaki Vi antijenleriyle benzer özellik göstermektedir. *B. melitensis*'te M antijeni fazla miktarlarda tespit edilirlen *B. abortus* ve *B. suis*'te A antijeni fazla miktarda tespit edilmiştir (Cengiz, 1997; Young, 2005; Terzi, 2006; Akgün ve ark., 2017).

2.3. Tarihçe

Brusella cinsi toplam 7 farklı türü kapsar: *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae* ve *B. maris*. Brusella türleri ile ilk karşılaşma, araştırmacı Bruce'un *B. melitensis*'i başarılı bir şekilde izole ettiği 1887 yılına dayanmaktadır. 1897 yılında Traum olarak da bilinen *B. abortus*'un ineklerde bulaşıcı bir kürtaj etkeni olduğu tespit edildi. *B. suis*'in tespiti 1914 yılında Yeni Zelanda ve Avustralya'daki dişi bir domuzun fetüsünden kaynaklanmıştır. 1953 yılında Stoenner, Lack-Carmichael ve Bruner'in çabaları sayesinde *B. ovis*'in koçlarda cinsel yolla bulaşan epididimitin etken maddesi olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca 1968 yılında köpeklerde düşük nedeni olarak ilk kez *B. canis* izole edilmiştir. Brusella familyasına en son eklenen, 1993 yılında yunuslar ve balinalar gibi deniz memelilerinden keşfedilen yeni bir biyovar olan *B. maris*'tir. Filogenetik olarak *B. maris*, Brusella, *Agrobacterium*, *Rickettsia* ve *Rhizobium*'u da içeren *Proteobakterilerin* α -2 alt grubu içinde sınıflandırılır. Diğer birçok bakteriden farklı olarak Brucella'nın genomunda iki kromozom bulunmaktadır (Yumuk, 2005).

Bang ve Stribolt 1895 yılında yaptıkları çalışmada, fetüsün zarlarından ve rahim içindeki sıvılardan, kirlenmemiş gram-negatif basilleri başarıyla elde ettiler. Yaklaşık kırk yıl sonra Berke (1931), titiz laboratuvar analizleri yoluyla hayvanlarda bruselloz oluşumunun ortaya çıkarılmasında öncü olmuştur. Golen (1943), Serolojik yöntemlerin kullanılmasıyla Golen (1943), hem insanlarda hem de hayvanlarda brusellozun varlığına ilişkin kanıtları başarıyla sağlamıştır (Arda ve ark., 1997).

Yıldız (2006), Koyunlarda brusellozun ilk tanımlanması 1906 yılında Garcia ve Iscara'ya atfedilebilir. Türkiye'de bruselloz konusundaki farkındalık uzun süredir oluşturulmuştur. Köyoğlu ve Aktan, 1944 yılında Bandırma Merinos Çiftliği'nde koyunlarda brusellozun varlığını serolojik olarak tespit eden ilk kişiler oldu.

Türkiye'de yapılan araştırmalar, bruselozun hem koyun hem de keçilerde düşüklerin birincil bakteriyel nedeni olduğunu doğruladı. Koyunlarda doğal enfeksiyonun birincil nedeni tipik olarak *Brucella melitensis*'tir, ancak *Brucella abortus* da etken bir ajan olarak tanımlanmıştır (Karasoy, 2000). Sığırlarda *B. abortus* enfeksiyonu sorunu Türkiye'de 1931 yılında ithal kültür hayvanlarının gelmesiyle aynı zamana denk gelmiştir (Fidancı ve ark., 1995).

Brucella melitensis, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ovis* ve *B. canis*, hastalığa neden olmaktan sorumlu olan çeşitli brusella türleridir (Cengiz ve İhtar, 1997; Terzi, 2006).

Koyun ve keçiler *B. melitensis*'e konakçı olurken, sığır ve mandalar *B. abortus*'a ev sahipliği yapmaktadır. Domuzlar *B. suis* ile enfektidir ve köpekler *B. canis*'i barındırır. *B. ovis* ve *B. neotomae*'nin insanları etkilediği bilinmemekle birlikte, *B. abortus* ve *B. melitensis* insan vakalarında en yaygın olarak bulunan türlerdir (Cengiz ve ark., 1997).

Bruseloz ülkemizde ve dünyada yaygın görülen ve tarihsel olarak Malta Ateşi, Akdeniz Ateşi, Cebelitarık Ateşi, Kaya Ateşi, Kıbrıs Ateşi, Bang Ateşi, Ondulan Ateşi gibi isimlerle anılan zoonotik bir hastalıktır (Roth ve ark.2003; Benkirane, 2006; Yingst and Hoover, 2003; Carvalho Neta ve ark. 2010; Baysal ve ark., 1999; Bilgehan, 2000; Shapiro And wong, 1999; Koneman ve ark. 2006).

MÖ 450 yılında Hipokrat, Salgın adlı eserinde bir hastalığa ilk kez değinmiş ve hastalığın sadece dört ay içinde tekrarlayan ateşler nedeniyle ölümle sonuçlandığını anlatmıştır. 1751 yılında, Akdeniz'in Minorka adasında görev yapan İngiliz Ordusunda doktor olan Cleghorn, Hipokrat'ın bahsettiği hastalığa çok benzeyen ateşli bir hastalığı belgelemiştir (Esel ve ark.2004).

Sir William Burnett (1779-1861), tıp alanında İngiliz donanmasındaki deniz subayları arasında gözlemlenen farklı ateş türleri arasında başarılı bir şekilde ayırım yapan öncü olma ayrıcalığına sahiptir (Seyda ve ark., 1999).

1861'de Mısır'da konuşlanmış İngiliz Kraliyet kuvvetlerinin bir üyesi olan Jeffery Allen Marston (1831-1911), kendi deneyimlerinden yola çıkarak bu hastalıkla ilgili klinik gözlemlerin ilk kaynağıydı. O dönemde hastalığa "Akdeniz Ateşi" adı veriliyordu. Marston, Malta ateşi hakkında kapsamlı verilerin belgelenmesinde öncü olma ayrıcalığına sahiptir (Hoover and Friedlander, 1917).

Malta ateşinden sorumlu mikroorganizma olan *Micrococcus melitensis*'e 1887 yılında İngiliz ordusunda görevli mikrobiyolog ve Doktor Sir David Bruce (1855-1931) tarafından isim verilmiştir. Sir David Bruce, bu mikroorganizmayı Malta Adası'nda Malta hummasına yenik düşen bir askerin dalağında keşfedilmiştir. Dikkatli bir incelemenin ardından, yaz aylarında mikroorganizmanın daha fazla sayıda enfeksiyona neden olma eğiliminde olduğu ve keçilerin birincil rezervuar görevi gördüğü sonucuna varılmıştır. Ayrıca keçilerden alınan süt, idrar ve kan örneklerinden mikroorganizmaları başarıyla izole etti Toplam 844 kişi üzerinde kapsamlı bir çalışma yürüten M.L. Hughes, 1897'de "Sonsuz Ateş" konusuna odaklanan bir monografi yayınlamıştır. 1897 yılında Wright, Bruce tarafından tanımlanan mikroorganizmanın hasta serumlarını aglütine etme yeteneğine sahip olduğuna dair kanıt sağlamıştır (Seyda ve ark. 1999; Esel ve ark. 2004).

Sığır, at, koyun ve keçi de dahil olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde düşüklere neden olan mikroorganizmanın keşfi ve isimlendirilmesiyle tanınan kişi, Danimarkalı bir veteriner olan Bernhard Bang'dir (1848-1932). 1897 yılında bu mikroorganizmayı resmi olarak *Bacterium abortus* olarak adlandırılmıştır. Bang, doğum süreci sırasında ineklerin rahim zarından mikroorganizmayı başarıyla izole etmiştir. Bu mikroorganizmayla ilişkili tıbbi duruma genel olarak "Bang Ateşi" adı verilmektedir (Baysal ve ark. 1999; Shapiro and Wong, 1999; Bilgehan, 2000; Roth ve ark. 2003; Yingst and Hoover, 2003; Benkirane, 2006; Koneman ve ark. 2006; Carvalho Neta ve ark. 2010).

1906 yılında enfekte keçilerde aynı mikroorganizmayı keşfettikten sonra Zammit, devlet personeli arasında keçi sütü ve bununla ilgili ürünlerin tüketimini yasaklamak için ihtiyati tedbir almıştır. 1914'te Traum, ABD'nin Indiana kentinde prematüre doğan domuz yavrularından *Brucella suis*'in izolasyonunu gerçekleştirdi ve bakterileri karaciğerlerinden, midelerinden ve böbreklerinden izole etmiştir (Roth ve ark.2003; Esel ve ark.2004).

1920 yılında Amerikalı bakteriyolog Alice Evans ilgi çekici bir keşifte bulundu. Başlangıçta Bang ve Sir David Bruce tarafından tanımlanan türlerin oldukça benzer özelliklere sahip olduğunu belirlemiştir. Sonuç olarak, mikroorganizmalar daha sonra Bruce'un onuruna *Brusella* cinsi altında sınıflandırılmıştır (Hoover ve ark., 1917; Seyda ve ark., 1999; Esel ve ark., 2004).

1920'de Meyer ve Shaw, daha önce bahsedilen türleri *Brusella* cinsine sınıflandırdılar. Bu bakterilerin H₂S üretmedeki aktiviteleri, aynı zamanda tiyonin ve fuksin boyalarına duyarlılıklarını da inceleyen Huddleson ve Abell tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Shapiro And Wong, 1999; Yingst and Hoover, 2003).

Buddle (1953) ve Boyes (1956) *B. ovis*'i Yeni Zelanda'daki koçlardan başarıyla izole ederken, Carmichael ve Bruner (1968) *Brucella canis*'i köpeklerden izole etmeyi başalamışlardır. 1957'de Stoenner ve Lacman, Utah'ta bulunan çöl farelerinden elde edilen bir tür olan *Brucella neotomae*'yi keşfettiler. Benzer şekilde, *Brusella*'nın başka bir türü olan *Brucella rangiferi*, hem Rusya'da hem de Alaska'da ren geyiklerinden izole etmişlerdir (Cengiz ve ark., 1997; Roth ve ark., 2003; Yingst and Hoover, 2003; Benkirane, 2006).

2.4. Epidemiyoloji

Dünyada geniş yayılım alanına sahip ve önemli halk sağlığı sorunu olan bruselloz mortalitesi düşük morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Morbiditesi yüksek olan bu hastalık çok sayıda insanı etkileyerek önemli iş gücü kaybına sebep olmaktadır. Aynı zamanda hayvanları da etkileyerek (abortus, prematür doğum, infertilite, hayvan ölümü vb) mevcut ülkelerde büyük ekonomik kayıplara sebep olurlar (Lee ve ark., 2009; Abamecha and Awel, 2016).

Dünyada sık görülen brusellozun belli bölgelerde yaygın görülmesi, o bölgedeki hayvancılık sektörü ve yaygınlığı ile doğrudan orantılıdır. Bruselloz epidemiyolojisi dünya çapında değişkenlik gösterir. Gelişmiş ülkelerde kontrol programları ve hayvan aşılanması sayesinde bruselloz eradike edilmiştir veya prevalansı oldukça düşüktür (Pappas ve ark. 2006; Roth ve ark.2003; Blasco and Molina-Flores, 2011; Olsen and Tatum, 2010).

Dünya üzerinde insanlarda en fazla görülen bruselloz türü *Brucella melitensis*'tir. Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 insana bruselloz bulaştığı bildirilse de gerçek rakamın bu sayıdan çok daha yüksek olduğu bilinmektedir (Benkirane, 2006; . Bosilkovski, 2009).

Brusella dünyanın her yerinde görülmekle beraber Türkiye, Portekiz, İtalya, İspanya, Yunanistan, Fransave Akdeniz Bölgesi ülkelerini kapsayan Kuzey Afrika

ülkeleri ile birlikte Meksika, Hindistan, Arap Yarımadası, Orta ve Güney Amerika'da dünyanın geri kalanına göre daha sık görülmektedir (Ulug and Can-Ulug, 2010; Yingst and Hoover, 2003).

Bruselloz gelişmiş ülkelerin aksine sağlık sorunlarının yoğun olduğu, gelişen ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Hayvanlardan insanlara hastalık bulaşması doğrudan veya dolaylı temas yoluyla gerçekleşir. Brusellozun insidansı ve prevelansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle beraber, endemik olan bölgelerde 100.000 nüfusta 0.01 ile 200 aralığında seyir göstermektedir Carvalho Neta, 2010; Esel ve ark., 2004; Doganay and Aygen, 2003).

Bruselloz Türkiye'de genellikle kırsal alanlarda sık rastlanılan enfeksiyon hastalığı olup özellikle Doğu Anadolu Bölgesi, İç Anadolu Bölgesi ve Güney Doğu Anadolu Bölgesinde sık görülmektedir (Kiliçarslan, 2008; Selçuk, 2006).

Hastalığın görülme sıklığı nüfusun sosyo-ekonomik yapısına, yörelerin kültürel özelliklerine ve bölgesel brusella eradikasyon varlığına ve etkinliğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Brusellozun bölgeler arası insidansındaki değişken sonuçlarının sebeplerinden biri de ulusal ve uluslararası hayvan ticaretine bağlı hayvanların sık sık yer değiştirmesidir (Agasthya, 2007; Mehli, 2008; Şengöz ve ark. 2012; Korkmaz, 2012).

Ülkemizde Brusella hastalığının bulaşının önlenmesine yönelik çalışmalar başlamıştır. Bu amaçla hastalığın eradikasyonunu gerçekleştirmiş ülkelerin mücadele programları örnek alınarak Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı "Brusellanın Konjunktival Aşı Kontrol ve Eradikasyon Projesi" kapsamında Ocak 2012 tarihinde keçi ve koyunlarda 6 yıl boyunca, sığırlarda 10 yıl sürecek aşılama programı başlatmıştır (Madkour, 2008).

Bruselloz Sağlık Bakanlığı tarafından "Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Grup A" arasında yer almıştır. Bruselloz dünyada çok sayıda ülkede bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almasına rağmen, resmi kayıtlar gerçek enfekte kişileri göstermemektedir (Agasthya, 2007; Madkour, 2008; Şengöz, 2012).

Hastalık ülkemizde her yaş ve cinsite karşımıza çıkmaktadır. Özellikle 14-25 yaş aralığında sık görülür. Yaz döneminde ülkemizde kırsal alanlar arasındaki ulaşımın rahat olması, süt ve süt ürünlerinden taze peynir ve tazeyağların elde

etmesini kolaylaşması ve fazlalaşması sebebiyle brucellozda yaz aylarında 4 kat artış meydana gelir (Tosun, 2010; Çiçek, 2021).

Türkiye brucelloz bakımından endemik ülkeler arasındadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada normal gruplarda %1,9 olarak, yüksek riskli kişilerde ise (veteriner, kasap) %7 oranında Brusella' ya karşı antikor olduğu 4 tespit edilmiştir (Çalik ve Gökengin, 2011; Gözübüyük, 2016; Esel ve ark.,2004; Seyda ve ark., 1999; Hoover ve ark., 1917). Bu veriler Sağlık Bakanlığı verileriyle karşılaştırıldığında brucelloz vaka sayısının Sağlık Bakanlığı'ndaki vaka sayısından daha fazla olduğu görülmektedir (Yingst and Hoover, 2003).

2.5. Bulaşma yolları

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'ne (OIE) göre brucelloz dünya çapında en yaygın zoonoz olarak kabul edilmektedir. Pek çok ülke brucellozla mücadele için kampanyalar yürütürken, bazı durumlarda sığır brucellozunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırırken, özellikle gelişmekte olan ülkelerde koyun ve keçi brucellozunun prevalansı yüksek olmaya devam etmektedir. Kapsamlı çabalar Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ülkeleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'da brucellozun ortadan kaldırılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, bazı Güney Avrupa ülkeleri, Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu, Batı Asya'daki gelişmekte olan ülkeler, Hint Yarımadası, Afrika ve Orta ve Güney Amerika'nın bazı kısımları, insanlarda ve hayvanlarda hala önemli bir brucelloz vakasına maruz kalmaktadır. Özellikle Akdeniz ülkeleri brucellozu en yaygın hastalık olarak bildirmektedir. Türkiye'de hayvan brucellozu prevalansı sığır popülasyonunda %1,43, koyun popülasyonunda ise %1,97'dir (Tosun, 2010; OIE 2008; Erganiş ve İstanbulluoğlu, 2002; WHO. 1999; Lee ve ark.,2009; Pappas vve ark., 2006; Corbel, 1997, Mustafa And Nicoletti, 1995; İyisan, 2000).

Gelişmekte olan ülkelerdeki kontrol programları hayvanlardaki hastalık oranını etkili bir şekilde azaltamadığı için insanlarda brucelloz prevalansı hala yayın olarak görünmektedir. Sütün pastörizasyonunun yapılmaması ve çiğ süt ürünlerinin tüketimi gibi yetersiz uygulamalar ve sağlıksız koşullar insanlarda enfeksiyon riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, hastalık genellikle hayvanlarda kontrol altına alınıyor olsa da yurt dışına seyahat eden veya güvenli olmayan hayvansal ürünler tüketen kişilerde vakalar hâlâ görünmektedir. Ayrıca çiftçiler, veterinerler, laboratuvar çalışanları ve mezbaha çalışanları gibi bazı meslek grupları da hastalığa yakalanma riski altındadır. İnsanlarda brucellozun ortaya çıkışı,

Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde değişiklik göstermektedir ve bildirilen oranlar 100.000 kişi başına 1 ila 78 vaka arasında değişmektedir. Bununla birlikte, etkili hayvan kontrol programlarının bulunmadığı bölgelerde 550'den fazla vaka görülmüştür. Hayvan kontrol önlemlerinin zorunlu olduğu bazı Güney Avrupa topluluklarında bildirilen oran 100.000 kişi başına 77 vaka olarak tespit edilmiştir. Dünya çapında her yıl 100 farklı ülkeden yaklaşık 500.000 bruselloz vakası bildirilmektedir. Pek çok ülkede bildirilmesi gereken bir hastalık olmasına rağmen, insan brusellozuna ilişkin resmi istatistikler, enfeksiyonun gerçek boyutunu doğru bir şekilde yansıtmamaktadır. Gerçek vaka sayısının açıklananın 10-25 katı olduğu düşünülmektedir. Bu tutarsızlık öncelikle vakalara sıklıkla yanlış teşhis konulmasından kaynaklanmaktadır (OIE 2008; Anonim, 2014).

İnsanlar, enfekte hayvanlarla doğrudan temas ederek, açık yaraları ve sıyrıkları enfekte vücut sıvılarına maruz bırakarak, aerosollerini soluyarak ve taze peynir ve krema gibi pastörize edilmemiş süt ürünlerini tüketerek hastalığa yakalanırlar (Tosun, 2010; Pappas ve ark., 2006; Benkirane, 2006; Yingst and Hoover, 2003; Carvalho, 2010; Corbel, 1997; Baysal, 1999; Bilgehan, 2000; Shapiro and Wong, 1999; Koneman ve ark. 2006).

Hem dünyada hem de ülkemizde bruselloz kontaminasyonunun temel nedeni pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketiminden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde süt ve süt ürünlerinin önemli bir kısmı eski yöntemlerle ve sağlıklı koşullarda üretildiğinden bulaşma riski yüksektir. Akdeniz bölgesinde yapılan araştırmalar, hastalık ve bulaşma yolları konusunda bilinçli olmasına rağmen bölge halkının süt ve süt ürünlerini uygun şekilde kaynatılmadan veya pastörize edilmeden tüketmeye devam ettiğini ortaya çıkardı. Bu kalıcılığın nedeni, işlenmiş süttten tereyağı ve peynir üretiminin zorluğu ve olumsuz tadıdır. Bu soruna yönelik proaktif önlemler uygulanmadığı sürece bruselloz, halk sağlığına yönelik ciddi bir tehdit olarak varlığını sürdürecektir (Esel ve ark. 2004; Yüce Ve Çavuş, 2006).

2.6. Koruma ve Kontrol

İnsanlarda brusellozun etkili bir şekilde önlenmesi, özellikle koyun, keçi ve sığır gibi evcil hayvanlarda hastalığın kontrolüne ve ortadan kaldırılmasına bağlıdır. Ülkemizde bruselloza karşı aşı üretiminden Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü sorumludur. Koyun ve keçilere *B. melitensis* Rev.1 aşısı uygulanırken sığırlara *B. abortus* S19 aşısı yapılır. Ne yazık ki şu anda insanlara yönelik bir aşı mevcut değildir. Riski azaltmak için başta kırsal kesimde yaşayanlar olmak üzere

halkın bilinçlendirilmesi, süt ve süt ürünlerinin kaynatma veya pastörizasyon yoluyla uygun şekilde hazırlanmasının sağlanması büyük önem taşır. Ayrıca mezbaha işçileri, et paketleyicileri, veterinerler, hayvancılık işçileri ve laboratuvar personeli gibi yüksek riskli mesleklerde çalışan kişilerin eldiven, kolu tam kapatan kıyafet ve koruyucu gözlük takarak önlem almaları gerekmektedir. Ayrıca laboratuvar kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi için bruselloza ilişkin işlemlerin bakteriyolojik güvenlik kabininde yapılması gerekmektedir. Herhangi bir bruselloz vakası derhal Sağlık Bakanlığına bildirilmeli ve ardından etkilenen bölgede bruselloz varlığını tespit etmek için kapsamlı bir inceleme yapılmalıdır (OIE 2008; Pappas, 2006; Anonim. 2014; Anonim. 2004).

Pastörize edilmemiş veya iyice kaynatılmamış sütlerin yanı sıra bu sütlerden elde edilen peynir, krema, dondurma gibi süt ürünlerinin tüketilmesi önerilmez. Ayrıca pastörizasyon durumu bilinmeyen süt ve süt ürünlerinin tüketiminden de kaçınılması önerilir. Hayvan yetiştiricileri, yeni doğan hayvanlardan elde edilen atıklarla doğrudan temas etmeden çıplak elle işlem yapmalıdır. Atıkların uygun şekilde bertaraf edilmesi çok önemlidir ve asla çevreye atılmamalı veya kedi ve köpeklerle verilmemelidir. Ahır ve ağıllarda düzenli dezenfeksiyon tedbirleri uygulanmalıdır. Herhangi bir hastalık belirtisi gözlemlendiğinde, durum derhal bir veterinerine bildirilmelidir. Hastalık teşhis edildikten sonra ise hayvanlara uygun aşılar uygulanmalıdır (OIE 2008; Anonim, 2014).

Brusella enfeksiyonlarından korunmak amacı ile öncelikli olarak yapılması gereken evcil hayvanlardan Brusella'yı eradike etmektir. Bu açıdan etkinliği kanıtlanmış canlı bakteri aşılı ile sığır, keçi ve koyunlarda bağışıklama sağlanabilir. Herkes için etkili ve güvenilir bir aşı şu an bulunmamaktadır. Biyolojik savaşta Brusella suşlarının kullanma olasılığı olduğundan dolayı güvenilir ve etkili bir aşıya ihtiyaç vardır (Bilgi ve Atlı, 2012).

Bruselloz'da bulaşın önlenmesi için süt ve süt ürünlerinin pastörize edilerek tüketilmesi önerilmektedir. Eğer pastörizasyon işlemi yapılamıyorsa sütlerin iyice kaynatılması ve ondan sonra tüketilmesi önerilir. Özellikle kırsal kesimlerde eğitimler verilmeli ve bu bölgede yaşayan halk bilgilendirilerek bulaş oranı düşürülmelidir (Tosun, 2010; Akgün ve ark., 2017; Çiçek, 2021; Madkour, 2008)

Sağlık kuruluşlarında özellikle laboratuvar çalışanları risk altındadır. Bu sebeple enfeksiyon riski taşıyan materyallerle temas söz konusu olacağından koruyucu önlemler alınmalı gözlük, eldiven, maske ve önlük kullanılmalıdır

(Doğanay ve Meşe 2008; Erganiş ve Uçan, 2010).

Bruselloz'un gıdalarla bulaşmasını önlemek için; yumuşak peynirler 6 ay salamura peynirler 3 ay uygun koşullarda bekletildikten sonra tüketilmesi tavsiye edilmektedir. Süt ve süt ürünleri pastörize edilmeli veya kaynatılmalı, kaynatma yeterli süre ve karıştırılarak yapılmalıdır. Ayrıca et ve et ürünleri iyice pişirildikten sonra tüketilmelidir (Demirci, 2008).

2.7. Tedavi

Brusella tedavisi için çeşitli tedavi protokolleri mevcuttur. Bu tedavi süreçleri oldukça zor ve uzun sürelidir. Brusella tedavisinde etkili antibiyotikler mevcut olmasına rağmen bu ilaçların neden olduğu yan etkiler tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadır. Genel olarak kabul görmüş tedavi rejimleri net olsada, relaps ve gelişen komplikasyonlarda net bir medikal tedavi protokolü yoktur. Brusellada tedavi dört ana basamaktan oluşur. Bu tedavi rejimleri antibiyoterapi, istirahat, destek ve semptomatik tedavi olarak değerlendirilir. Akut ağır seyirli vakaların sağlık kuruluşlarında yatarak tedavi alması gerekir. Ateşi olan hastaya yatak istirahati önerilir (Bruselloz, 2005).

Bruselloz vakalarında uygulanan antibiyoterapiler hastalığın seyrini kısaltır, semptomların hafiflemesine neden olur ve çoğu zaman hayati tehlikeye neden olabilecek komplikasyonların sıklığını ve şiddetini azaltır. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar özellikle lokomotor sistem belirti ve bulguları görülen vakalarda semptomatik rahatlama sağlar. Ağır seyirli hastalarda sıvı-elektrolit düzenlenmeli gerekli replasman tedavileri sağlanmalıdır. Beslenme bozukluğu olan ağır hastalarda protein, enerji ve vitamin eksiklikleri yerine konmalıdır. Hastalara başlanan bu destek tedavileri antibiyoterapiye yanıtı artırıp, 24 iyileşme sürecini hızlandırmakla beraber hasta konforunun arttırılmasına katkıda bulunur (Bruselloz, 2005; Elaldı, 2010).

Klinisyen açısından brusella bakterisinin hücre içinde yaşaması, granülom oluşturması ve mikroapse yapması gibi özellikleri tedaviyi zorlaştırmaktadır. Laboratuvar ortamlarında yapılan *invitro* çalışmalarında birçok antibiyotığın brusella türlerine etki ettiği gösterilmesine rağmen, bu bakterilerin makrofaj ve retiküloentodelyal sisteme yerleşmesi burada yaşamını devam ettirmesi tedavide sıkıntılara neden olmaktadır. Uygulanan tedavide bu hücrelerin içinde yüksek konsantrasyona ulaşamayan antibiyotikler nedeniyle tedavide istenilen başarı elde

edilememektedir. Tedavide tercih edilen antibiyotiğin makrafaj içine girebilmesi, intralizozomal düşük pH'da aktive olması ve bakterisid olması tercih edilir. Medikal tedavide başarı yüzdesi uygun antibiyotik kombinasyonu ve yeterli tedavi süresi ile artmaktadır (Çelebi ve Hacımustafaoğlu, 2004).

Brusella da tedavi planı ve antibiyoterapinin süresi hastanın yaş, kronik hastalık, gebelik ve allerji gibi özelliklerine göre tercih edilmelidir. Brusella bakterisine *invivo* etkili antibiyotikler; tetrasiklinler, aminoglikozidler, florokinolonlar, ko-trimoksazol ve rifampisin yer alır. Yapılan çalışmalarda *İn vitro* olarak etkili bazı antibiyotiklerin (sefalosporinler, eritromisin, penisilinler, kloramfenikol,) yapılan *invivo* tedavi sonucunda etkisiz olduklarından tercih edilmezler (Bruselloz, 2005).

Brusella hastalığında klinik semptomlar ve meydana gelen komplikasyonlara göre ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonu önerilmektedir. Tekli antibiyotik kullanımının direnç gelişimi, intrasellüler çoğalan bakteriye yetersiz etki etmesi ve relaps gibi dezavantajları vardır. Bu nedenlerden dolayı tekli antibiyotik tedavi rejimleri tercih edilememektedir (Tosun, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü 1971 yılında brusella tedavisinde, 3 hafta tetrasiklin (2gr/gün) ve 2 hafta streptomisin (1gr/gün) tedavi rejimini önermiştir. Bu antibiyotikler sinerjistik etkili olmalarına rağmen tedavi sonrasında %15-25 nüks görülmüştür. 1981 yılında DSÖ bruselloz tedavisini tetrasiklin (2gr/gün) 6 hafta süreyle ve streptomisin (1gr/gün) 3 hafta süreyle kullanılmasını önermiştir. Önerilen tedavi rejimleri sonucunda relaps oranları önemli ölçüde azalmıştır. Streptomisin 2 25 haftadan uzun süre kullanılması nüks oranını azaltmadığı gibi aynı zamanda ototoksik yan etki riskinin artmasından dolayı önerilmemektedir (Bruselloz, 2005; Elaldı, 2010).

DSÖ 1986 yılında brusella hastalığının medikal tedavisinde değişiklik gitmiş, uzun etkili tetrasiklin türevi olan doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampisin 600-900 mg/gün kombinasyonunun 6 hafta süre ile kullanılmasını tavsiye etmiştir. Doksisisiklin+streptomisin ve doksisisiklin+rifampisin kombinasyonları 45 gün süreyle uygulandığında ve sonuçları karşılaştırıldığında etkinlikleri eşdeğer olarak değerlendirilmiştir. Fakat doksisisiklin+streptomisin kombinasyonu spondiliti olan hastalarda etkinliğinin daha fazla olduğu görülmüştür (Elaldı, 2010; Ural, 2005).

Streptomisin yan etkileri (ototoksikite vb) nedeniyle alternatif diğer

aminoglikozidler kullanılmaya başlanmıştır. Doksisiklin +streptomisin ile doksisiklin + gentamisin/netilmisin kombinasyonu karşılatırıldığında komplike vakalar hariç birbirlerine üstünlükleri görülmemiştir. Hastalara uygulanan üçlü medikal tedavi rejimlerinde nüks oranları önemli derecede azalmaktadır (Elaldı, 2010; Mantur ve ark., 2004). Tetrasiklinler dişlerde kalıcı sarı renk değişikliğine neden olurlar. Bu etkilerinden dolayı 8 yaş ve altındaki çocuklarda tetrasiklin kullanılması önerilmez iken 8 yaş üstü çocuklara ise doksisiklin içeren tedavi rejimleri verilebilir (Çelebi, ve Hacımustafaoğlu, 2004).

Gebelerde bruselloz tedavisinde tetrasiklin ve türevleri önerilmezken aminoglikozid kullanımı kontraendikedir. Tedavide rifampisin, seftriakson ve ko-trimaksazolun ikili kombinasyonları tercih edilir (Bruselloz, 2005).

Kinolon grubundan siprofloksasin ve ofloksasinin *in vitro* etkinliğinin iyi olduğu görülmüştür. Yüksek relaps oranından dolayı kinolon grubu antibiyotikler tek başına kullanılmazlar ve kombinasyon tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Seftriaksonun Brusella suşlarına *in vitro* etkinliği çok değişkenlik gösterebilmektedir. Bu sebeple tetrasiklinin kontraendike veya ko-trimaksazol tedavisinin başarılı olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Brusella suşlarına karşı *in vitro* etkili olan azitromisinin gentamisinle kombinasyon tedavisinde yüksek relaps oranları görülmüştür (Ural, 2005; Doğanay, 2002).

Komplike bruselloz vakalarında değişik tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Nörobruselloz tedavisinde tercih edilen antibiyotiklerin BOS'a geçişi iyi olmalı ve aynı zamanda bakterisidal etki göstermelidir. Nörobruselloz tedavisi kombinasyonlar 26 açısından değerlendirildiğinde doksisiklinle ilave olarak streptomisin, rifampisin, gentamisin, seftriakson, ko-trimaksazol grubu antibiyotiklerin iki yada üçlü kombinasyonlarının 90-180 gün süreyle kullanılması nörobruselloz komplikasyonu gelişen hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (Yagupsky, 1994; Sarıtürk ve Seydaoğlu, 2011).

Kemik eklem tutulumunda, spondiliti olan vakalarda tedavi kombinasyonu olarak streptomisin+doksisiklin+rifampisin üçlü kombinasyonu %100 başarı sağlar. Tedavi sedimantasyon değeri normal aralığa gelene kadar ve radyolojik bulgulara iyileşme tespit edilinceye kadar devam etmelidir. Brusellozun en mortal komplikasyonu endokardittir. Endokardit komplikasyonu gelişen hastalar tek başına antibiyotiklerle tedavi edilebileceği gibi çoğu hasta da medikal tedavi ile birlikte cerrahi tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu vakalarda üçlü antibiyotik kombinasyonları

tercih edilmektedir. Endokarditte tedavinin süresi hakkında net bir bilgi olmamakla beraber 8 hafta süresince doksisisiklin + aminoglikozit +rifampisin/ko-trimaksazol kombinasyonu kullanılabilir. Hastaya cerrahi müdahale yapılacaksa antibiyotiklerin bu operasyonlardan sonra birkaç hafta daha kullanılması gerekmektedir (Ruiz ve ark. 1997).

Uygulanan tedavilerin başarısızlığı, akut bruselozda üçüncü haftanın sonunda semptomların devam etmesi ve kültürün pozitifliği şeklinde değerlendirilirken, subakut ve kronik durumlarda ise tedavi bitiminde mevcut semptomların artması, CRP ve ESH düzeyinde artış saptanması şeklinde tarif edilir. Relaps için risk oluşturan durumlar; yeterli süre ve dozda tedavi almaması, etkinliği düşük antibiyotiklerin tercih edilmesi, akut dönemdeki kan kültürü pozitifliği, erkek cinsiyet ve trombositopeni sayılabilir. Relaps durumunda tedavi için ortak bir görüş olmamakla birlikte üçlü kombinasyon ve tedavi süresinin uzatılması önerilir (Ural, 2005; Doğanay ve ark., 2002).

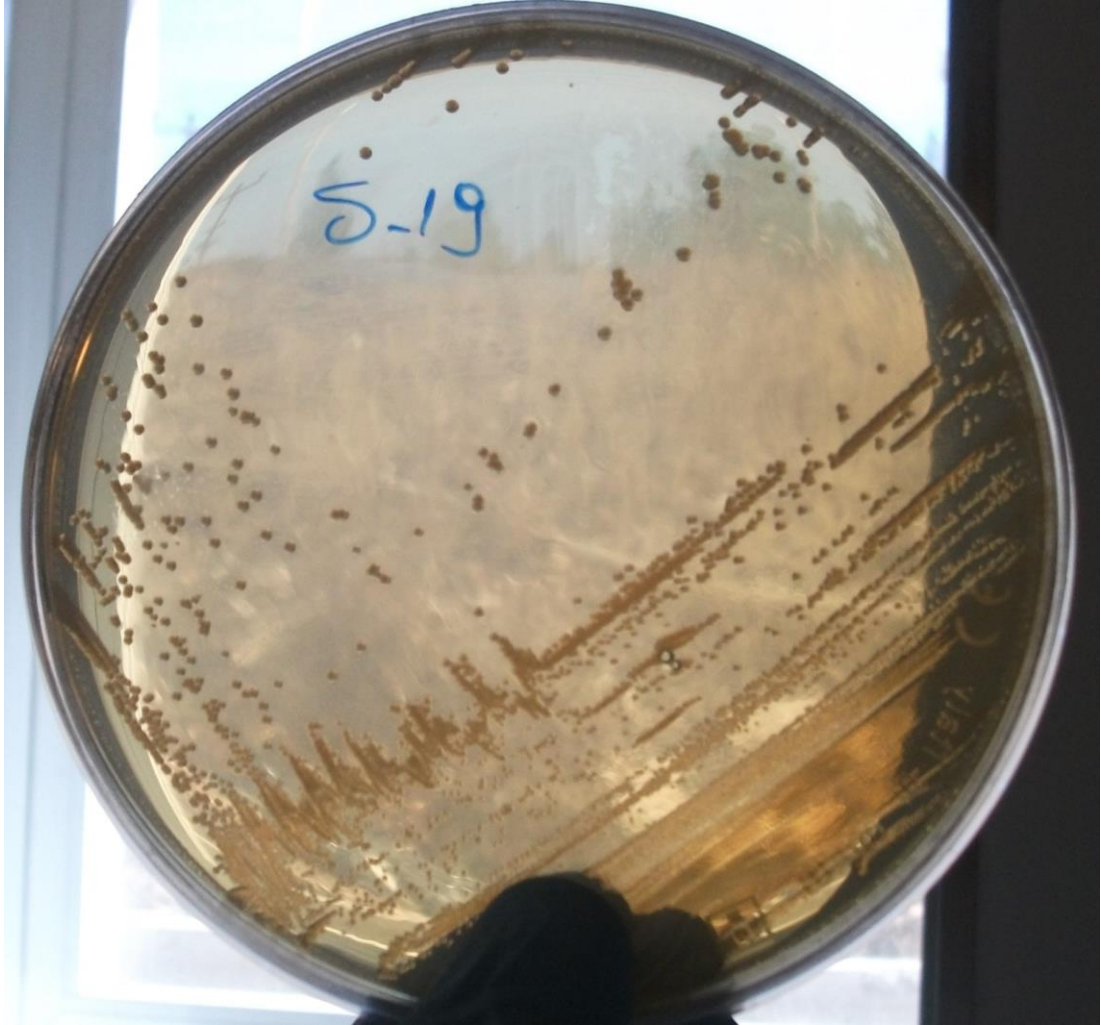
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Yöntem

3.1.1. Materyal

3.1.1.1. Brucella Abortus S-19

Dollvet Biyoteknoloji şirketi bakteriyel aşı üretim laboratuvarından temin edilen attenüe *Brucella Abortus S-19* bakterisi çalışmamızın ana materyalini oluşturmaktadır.



Şekil 3.1. Brucella Abortus S-19 bakterisi

3.1.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler

Tryptose

Proteose Peptone

Tryptone

Yeast Extract

Sabouraud Dextrose Agar

Glucose

NaH₂PO₄

Na₂HPO₄

Tryptic soy agar

Brucella Broth

Brucella agar

HCl,

NaOH

Ph solüsyonları

3.1.1.3. Kullanılan laboratuvar malzemeleri

Fermentör

Manyetik karıştırıcı

Cam damacana

Otoklav

Laminar flove kabin CLASS -II

Koloni sayım cihazı

Pipetör

Pipet

Disposable plastik Petri

Disposable plastik öze

Cam şişe

Plastik tıpa

Aluminyum kapak

6.4x6.4 mm silikon hortum

Ph probu

Oksijen probu

Dişi ve erkek connector

Hava filtresi

Sıvı vasat filtresi

Storaj tankı

Cam tüp

Vortex

+37oC etüv

+37 CO2'li etüv

Kurutma fırını

3.1.1.4. Biyoreaktör

Sartorius marka biostat c plus model biyoreaktör cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.2. Biostat c plus model fermentör

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1. Brucella abortus S-19 Pasajlanması

Dollvet Veteriner Aşıları Üretim Tesisi bakteriyel aşılar üretim laboratuvarında temin edilen *Brucella Abortus S-19* bakterisi Brucella agar içeren 5 adet Petriye ekim yapılmış ve 37 °C de 72 saat inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon sonucu üremesini tamamlamış bakteriler içerisinde brucella broth sıvı besiyeri olan şişeye pasaj yapıldı. Brucella broth sıvı besiyerinde 37 °C de 72 saat inkübasyona bırakıldı.

3.1.2.2. Farklı besiyerlerin hazırlanması

Besiyeri 1: Tryptose 3 % , Yeast Extract 1%, Glucose 0.25 % , NaH₂PO₄ 0.9 % , NaHPO₄ 0.33 %

Besiyeri 2 :Protesose Peptone 3% ,Yeast Extract 1% , Glucose 0.25 % , NaH₂PO₄ 0.9 % , NaHPO₄ 0.33%

Besiyeri 3 : Tryptone 3 %, Yeast Extract 1 % , Glucose 0.25 % , NaH₂PO₄ 0.9 % , NaHPO₄ 0.33 %

Belirlenmiş oranlardaki kimyasallar hassas terazide tartıldı 3 farklı besiyeri 3 farklı storaj tanlarına transfer edildi. Laminar kabinde 0.2 µm luk filtreden süzülerek 18 L lik 3 farklı damacanaya steril olarak aktarıldı. Süzme sonrası 3 farklı besiyerinden numune alınarak sterilite ekimi yapıldı. Besiyerleri 4 °C alınarak muhafaza edildi.

3.1.2.3. Biyoreaktörün sterilizasyonu

Fermentör 1.2 bar basınçtaki pür buhar kullanılarak 121°C’ de 30 dakika steril edildi.

3.1.2.4. Biyoreaktöre besiyeri transferi

4 °C muhafaza edilen 18 L’lik besiyerleri steril fermentöre peristaltik pompa ile aseptik şartlarda transfer edildi. Transfer edilen besiyerlerinin steril testi için fermentörden numune alındı ve sterilitesine bakıldı.

3.1.2.5. Biyoreaktöre inokulat eklenmesi

İçerisinde besiyeri bulunan fermentöre peristaltik pompa ile üremesini tamamlamış *Brucella Abortus S-19* bakterisi aseptik şartlar altında transfer edildi.

3.1.2.6. Biyoreaktörde üretim

Brusella bakterisinin üremesi için gerekli olan ortamın hazırlanması için fermentör otomasyon sisteminde sıcaklığı + 37 °C ’ye ayarlandı. besiyeri yerinin pH sın 6.8 setlemek için HCl ve NaOH solusyonları kullanıldı. Fermentörün karıştırıcı hızı 300-420 rpm arası değerlere ayarlandı. O₂ %30 ye ayarlandı. Hava 0.5-08 vvm ye ayarlandı.

Çizelge 3.1. Üretim parametreleri

İnkübasyon saati	Hava/O ₂ % Ortam	Karıştırıcı hızı
0. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	300 rpm
12. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	340 rpm
24. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	380 rpm
36. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	420 rpm
48. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	420 rpm

3.1.2.7. Biyoreaktörden numune alımı

Belirlenen saatlerde (0, 12, 24, 36 ,48,) içerisinde Besiyeri 1 bulunan fermentörden numuneler alınıp canlılık sayımı ve sterilitate ekimi yapıldı.

Belirlenen saatlerde (0, 12, 24, 36 ,48,) içerisinde Besiyeri 2 bulunan fermentörden numuneler alınıp canlılık sayımı ve sterilitate ekimi yapıldı.

Belirlenen saatlerde (0, 12, 24, 36 ,48,) içerisinde Besiyeri 3 bulunan fermentörden numuneler alınıp canlılık sayımı ve sterilitate ekimi yapıldı.

3.1.2.8. Biyoreaktörden ürün toplama

Bioreaktörden 48. Saat sonrasında ürün toplamak için steril 20 litrelik cam damacana otoklavda steril edilerek kullanıma hazır hale getirildi. Bioreaktör ile cam damacana arasına buhara dayanıklı örgülü hortum hattı oluşturuldu. 1.2 buhar basıncı ile örgülü hortumdan 30 dakika buhar geçirilip hat sterilizasyonu yapıldı. Sterilizasyon sonrası hat soğutmaya bırakıldı ve bioreaktör içindeki Ürün steril damacanaya toplandı. Toplanan ürün +4 °C odada muhafaza edildi.



Şekil 3.3. Fermentörden toplanan ürün

3.1.2.9. Brucella Abortus S-19 canlılık sayımı

Cam tüpler 1 den 9 a kadar numaralandırıldı.

Her bir tüpe 9 ml fizyolojik tuzlu su eklendi.

Titresi belirlenecek kültür 1 ml alınıp 1. tüpe aktarıldı.

Tüp vortexlendi.

Tüpten 1 ml alınır 2. tüpe aktarıldı.

Bu işlem 9. tüpe kadar devam ettirildi.

8. tüpten 0.3 ml alındı.

Her bir petriye 0.1 ml gelecek şekilde 4 ayrı TSA' lı petriye damlatıldı.

Plastik öze ile yayıldı.

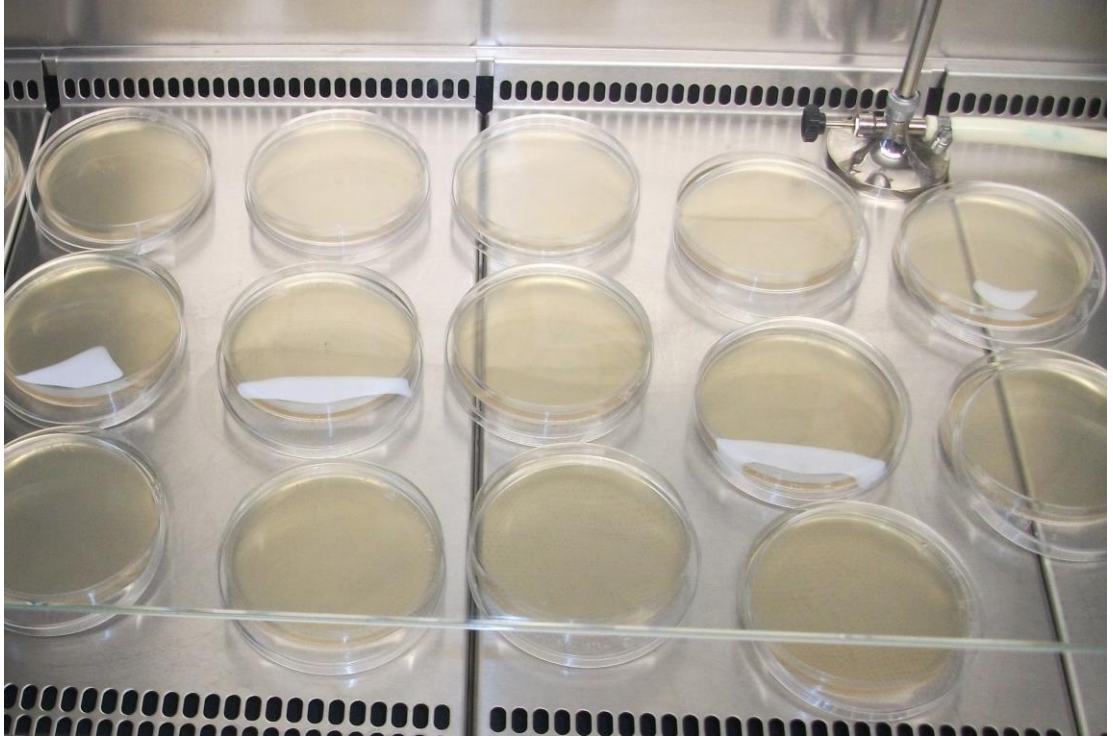
9. tüpten 0.3 ml alındı.

Her bir petriye 0.1 ml gelecek şekilde 4 ayrı TSA' lı petriye damlatıldı.

Plastik öze ile yayılır. Petriler +37°C etüvde 4-5 gün inkübe edildi.

İnkübasyon sonrasında kolonileri koloni sayacında sayıldı.

1 ml deki canlı bakteri sayısı belirlendi.



Şekil 3.4. Canlılık sayımında kullanılan katı besiyeri

4. BULGULAR

4.1. Besiyeri 1 ile yapılan üretim sonuçları ve parametreleri

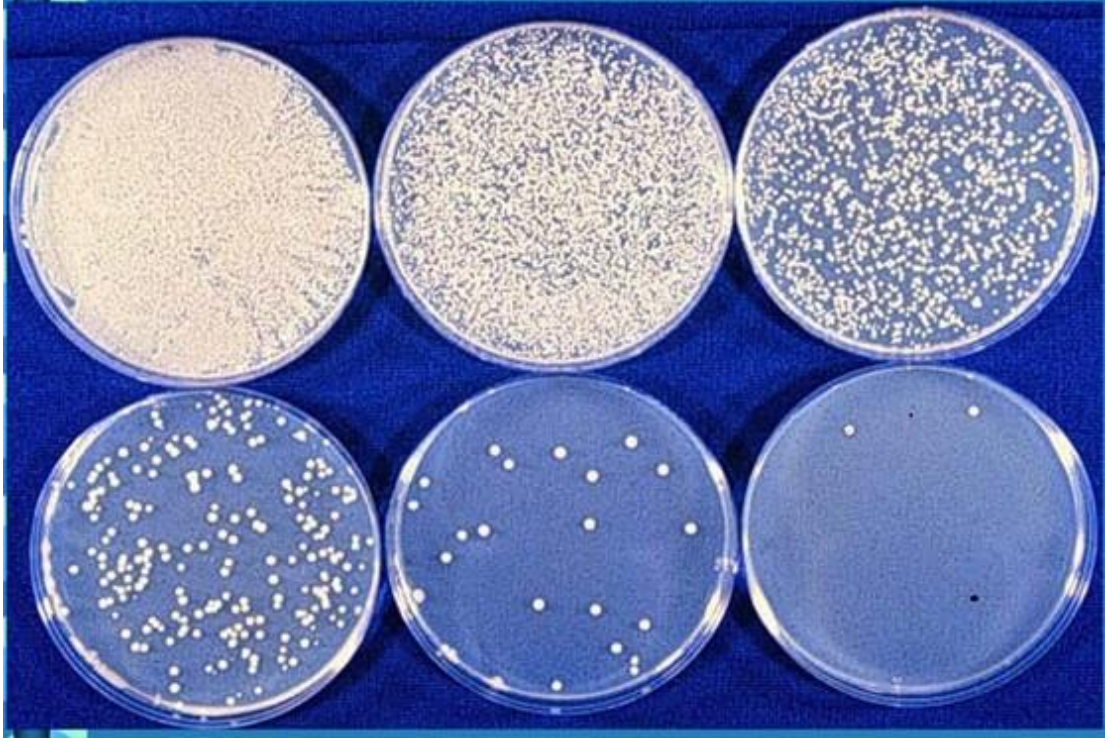
Besiyeri Tryptose 3 % , Yeast Extract 1%, Glucose 0.25 % , NaH₂PO₄ 0.9 % ,NaHPO₄ 0.33 % kimyasal fomule göre hazırlanan besiyerinde üretilen *Brucella Abortus S-19* bakterisinin 0.-12.-24.-36.-24. Saatlerde numune alınıp canlılık sayımları yapılmıştır. Her bir canlılık sayımı 3 defa tekrarlı olarak çalışılmış, ortalaması alınarak sonuçlar oluşturulmuştur.

Çizelge 4.1. Besiyeri 1 üretim parametreleri

İnkübasyon saati	Hava/O ₂ % Ortam	pH	Sıcaklık	Karıştırıcı hızı
0. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	300 rpm
12. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	340 rpm
24. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	380 rpm
36. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	420 rpm
48. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	420 rpm

Çizelge 4.2. Üretimi yapılan serilerin farklı saatlerdeki canlılık sayımları

BESİYERİ 1 CANLILIK SAYIMI CFU/ML			
SAAT	1.Deneme	2.Deneme	3.Deneme
0	3.9×10 ⁶ CFU/ml	3.6×10 ⁶ CFU/ml	3.8×10 ⁶ CFU/ml
12	1.8×10 ⁷ CFU/ml	2.4×10 ⁷ CFU/ml	1.5×10 ⁷ CFU/ml
24	5.8×10 ⁹ CFU/ml	6.2×10 ⁹ CFU/ml	4.9×10 ⁹ CFU/ml
36	3.1×10 ¹¹ CFU/ml	4.1×10 ¹¹ CFU/ml	2.8×10 ¹¹ CFU/ml
48	9.2×10 ¹¹ CFU/ml	10.2×10 ¹¹ CFU/ml	9.6×10 ¹¹ CFU/ml



Şekil 4.1. Farklı dilusyonlardaki canlılık görselleri

4.2. Besiyeri 2 ile yapılan üretim sonuçları ve parametreleri

Besiyeri Protesose Peptone 3% ,Yeast Extract 1% , Glucose 0.25 % , NaH₂PO₄ 0.9 % ,NaHPO₄ 0.33% kimyasal fomule göre hazırlanan besiyerinde üretilen Brucella Abortus S-19 bakterisinin 0.-12.-24.-36.-24. Saatlerde numune alınıp canlılık sayımları yapılmıştır. Her bir canlılık sayımı 3 defa tekrarlı olarak çalışılmış, ortalaması alınarak sonuçlar oluşturulmuştur.

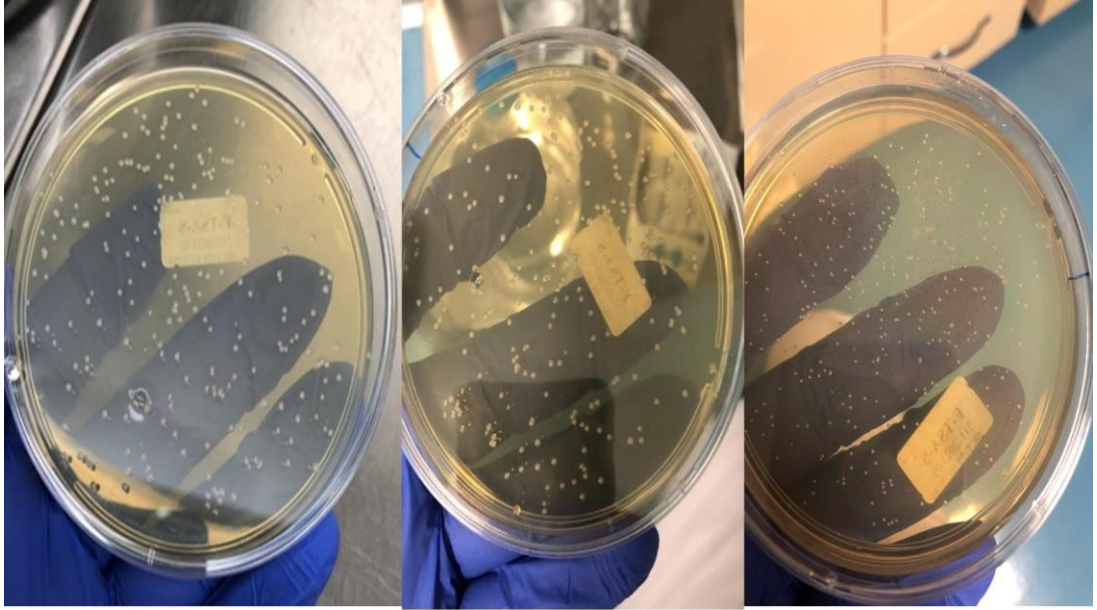
Çizelge 4.3. Besiyeri 2 üretim parametreleri

İnkübasyon saati	Hava/O ₂ % Ortam	pH	Sıcaklık	Karıştırıcı hızı
0. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	300 rpm
12. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	340 rpm
24. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	380 rpm
36. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	420 rpm
48. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	420 rpm

Çizelge 4.4. Üretimi yapılan serilerin farklı saatlerdeki canlılık sayımları

BESİYERİ 2 CANLILIK SAYIMI CFU/ML

SAAT	1.Deneme	2.Deneme	3.Deneme
0	3.9×10^6 CFU/ml	4.2×10^6 CFU/ml	3.7×10^6 CFU/ml
12	3.9×10^6 CFU/ml	4.2×10^6 CFU/ml	1.3×10^7 CFU/ml
24	5.1×10^8 CFU/ml	4.8×10^8 CFU/ml	4.5×10^8 CFU/ml
36	6.3×10^9 CFU/ml	7.1×10^9 CFU/ml	6.9×10^9 CFU/ml
48	5.4×10^{10} CFU/ml	6.8×10^{10} CFU/ml	5.8×10^{10} CFU/ml



Şekil 4.2. Petrilerdeki koloni görselleri

4.3. Besiyeri 3 ile yapılan üretim sonuçları ve parametreleri

Besiyeri Tryptone 3 %, Yeast Extract 1 % , Glucose 0.25 % , NaH_2PO_4 0.9 % , NaHPO_4 0.33 % kimyasal fomule göre hazırlanan besiyerinde üretilen *Brucella Abortus S-19* bakterisinin 0.-12.-24.-36.-48. Saatlerde numune alınıp canlılık sayımları yapılmıştır. Her bir canlılık sayımı 3 defa tekrarlı olarak çalışılmış, ortalaması alınarak sonuçlar oluşturulmuştur.

Çizelge 4.5. Besiyeri 3 üretim parametreleri

İnkübasyon saati	Hava/O ₂ % Ortam	pH	Sıcaklık	Karıştırıcı hızı
0. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	300 rpm
12. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	340 rpm
24. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	380 rpm
36. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	420 rpm
48. saat	0.5-0.8 vvm /%30 O ₂	6.8	37 ⁰ C	420 rpm

Çizelge 4.6. Üretimi yapılan serilerin farklı saatlerdeki canlılık sayımları

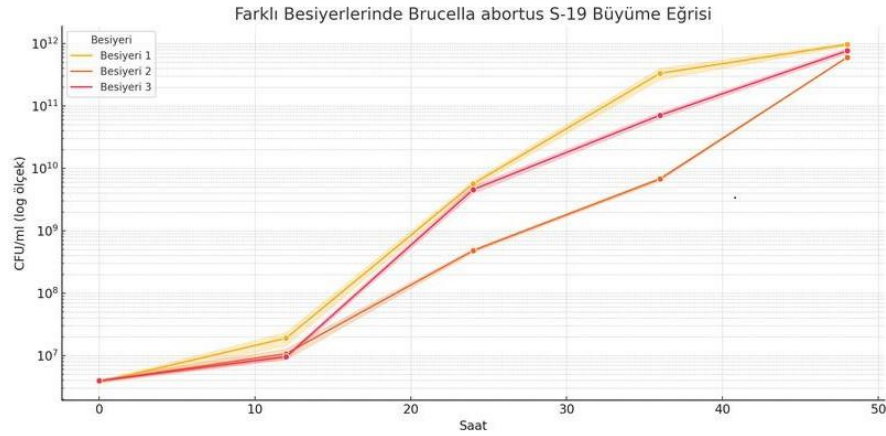
BESİYERİ 3 CANLILIK SAYIMI CFU/ML			
SAAT	1.Deneme	2.Deneme	3.Deneme
0	4×10 ⁶ CFU/ml	4.01×10 ⁶ CFU/ml	3.8×10 ⁶ CFU/ml
12	1.03×10 ⁷ CFU/ml	0.89×10 ⁷ CFU/ml	0.95×10 ⁷ CFU/ml
24	4.4×10 ⁹ CFU/ml	5.2×10 ⁹ CFU/ml	4.1×10 ⁹ CFU/ml
36	6.4×10 ¹⁰ CFU/ml	7×10 ¹⁰ CFU/ml	7.9×10 ¹⁰ CFU/ml
48	7.7×10 ¹¹ CFU/ml	6.9×10 ¹¹ CFU/ml	8.3×10 ¹¹ CFU/ml

4.4. Üretimde kullanılan besiyerlerin üretebilirlik karşılaştırmaları ve sonuçları

Üretimde kullanılan ve ardaşık 3 seri halinde besiyerinde üretimi yapılan *Brucella Abortus S-19* bakterisinin canlılık sayımı ortalamaları alınıp tablo halinde hazırlanmış olup 3 farklı besiyeri karşılatırılması yapılmıştır.

Çizelge 4.7. Besiyerlerinin üretebilirlik canlılık sayımları

SAAT	Besiyeri 1	Besiyeri 2	Besiyeri 3
0	3.76×10 ⁶ CFU/ml	3.93×10 ⁶ CFU/ml	3.93×10 ⁶ CFU/ml
12	1.90×10 ⁷ CFU/ml	1.1×10 ⁷ CFU/ml	0.95×10 ⁷ CFU/ml
24	5.63×10 ⁹ CFU/ml	4.8×10 ⁸ CFU/ml	4.56×10 ⁸ CFU/ml
36	3.33×10 ¹¹ CFU/ml	6.76×10 ⁹ CFU/ml	7.1×10 ¹⁰ CFU/ml
48	9.66×10 ¹¹ CFU/ml	60×10 ¹⁰ CFU/ml	7.63×10 ¹¹ CFU/ml



Yukarıdaki grafik ve tablo, üç farklı besiyerinde Brucella abortus S-19 bakterisinin büyümesini zamana bağlı olarak karşılaştırmalı şekilde sunmaktadır. Grafik, CFU/ml değerlerini logaritmik ölçekte göstererek büyüme eğilimlerini netleştirir.



Şekil 4.3. Üretimde kullanılan besiyerlerin üreticibilirlik karşılaştırmaları

✓ ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) Sonuçları

Saat (s)	F Değeri	p Değeri
0	0.84	0.47519
12	9.27	0.01463
24	86.76	0.00004
36	57.43	0.00012
48	272.83	<0.00001

Yorum: 0. saatte anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). 12. saatten itibaren gruplar arasında **istatistiksel olarak anlamlı fark** vardır. Özellikle 24, 36 ve 48. saatlerde fark **çok anlamlıdır** ($p < 0.001$).

Şekil 4.4. İstatistiksel analiz sonuçları

Saat 36 için:

Grup 1	Grup 2	Mean Diff	p-adj	Lower
Besiyeri 1	Besiyeri 2	büyük fark	<0.05	anlamlı
Besiyeri 1	Besiyeri 3	büyük fark	<0.05	anlamlı
Besiyeri 2	Besiyeri 3	fark var	<0.05	anlamlı

Saat 48 için:

Grup 1	Grup 2	Mean Diff	p-adj	Lower
Besiyeri 1	Besiyeri 2	çok büyük fark	<0.001	✓
Besiyeri 1	Besiyeri 3	fark yok ya da çok az	p > 0.05	✗
Besiyeri 2	Besiyeri 3	büyük fark	↓ <0.001	✓

Şekil 4.5. İstatistiksel analiz sonuçları

0. saat verileri arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$), bu durum başlama koşullarının homojen olduğunu gösterir.

12. saatten itibaren besiyerleri arasında anlamlı farklılıklar oluşmaya başlamıştır.

24., 36. ve 48. saatlerde fark çok anlamlıdır ($p < 0.001$), yani ortamlar arasındaki üretim performansı ciddi şekilde ayrılmaktadır.

En yüksek büyüme eğilimi Besiyeri 1 (Tryptose) ortamında gözlemlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Brucella abortus S-19, hayvan brusellozuna karşı kullanılan canlı zayıflatılmış bir aşı suşudur. Aşı üretiminde kullanılan *Brucella* suşlarının uygun büyüme ortamında, kontrollü koşullarda yüksek canlı hücre yoğunluğuna ulaşması hem aşının immünojenitesini hem de üretim maliyetlerini doğrudan etkiler. Bu bağlamda, bu çalışmada farklı besiyerlerinin *Brucella abortus* S-19 üretiminde etkinliği değerlendirilmiş ve en uygun ortamın belirlenmesi hedeflenmiştir.

5.1. Büyüme Verimliliği ve Ortam Etkisi

Çalışmada kullanılan üç farklı besiyeri formülasyonu, protein kaynağı açısından farklılık göstermektedir. Tryptose (Besiyeri 1), Protosose Peptone (Besiyeri 2) ve Tryptone (Besiyeri 3) bazlı ortamlar, aynı koşullarda (37 °C, pH 6.8, %30 çözünmüş oksijen, 0.5–0.8 vvm hava, 300–420 rpm karıştırma) test edilmiştir. Elde edilen canlı bakteri sayımı verileri göstermiştir ki:

Besiyeri 1 (Tryptose bazlı ortam), 48. saatte 9.66×10^{11} CFU/ml ile en yüksek canlılık değerine ulaşmıştır.

Besiyeri 3 (Tryptone bazlı) ortam, buna yakın ancak daha düşük düzeyde 7.63×10^{11} CFU/ml üretmiştir.

Besiyeri 2 (Protosose Peptone) içeren ortam ise en düşük verimi göstermiştir (6.0×10^{10} CFU/ml).

Tryptose'un içerdiği kompleks amino asit yapısı, *Brucella* bakterilerin metabolik ihtiyaçlarını daha iyi karşılayarak bakteri çoğalmasını hızlandırmış olabilir. Bu durum, aşı üretimi sırasında yüksek CFU/ml hedefinin daha kısa sürede elde edilmesine olanak tanır.

5.2. Literatür ile Karşılaştırmalı Değerlendirme

Çalışmanın bulguları, literatürdeki birçok temel referansla karşılaştırılmıştır:

FAO/WHO (1975) protokolünde serum ilaveli ortamlarda 72 saatlik inkübasyon sonucunda maksimum büyümeye ulaşılabilirdi bildirilmiştir. Bu çalışmada ise 48. saatte bu seviyenin çok üzerinde canlı hücre sayısına ulaşılmıştır.

Alton (1988), standart ortam ve parametrelerle yaklaşık 10^9 CFU/ml düzeyine ulaşabildiğini belirtmiştir. Bu değer, bizim çalışmamızda Besiyeri 1 ile elde edilen değer yaklaşık 100 kat altındadır.

Shapouri (2007) tarafından tanımlanan ve Gamaraj olarak adlandırılan zenginleştirilmiş ortamda 60 saatte 8×10^9 CFU/ml düzeyine ulaşılmıştır. Besiyeri 1 ise bu değeri 36. saat civarında aşarak üretim süresini anlamlı şekilde kısaltmıştır.

Gamaraj (2010) çalışmasında 60. saatte 1.5×10^{10} CFU/ml değerine ulaşılmıştır. Bu çalışmada 48. saatte elde edilen 9.66×10^{11} CFU/ml, bu değer yaklaşık 6 katıdır.

Bu karşılaştırmalar, Besiyeri 1'in yalnızca verimlilik değil, zaman etkinliği açısından da avantaj sağladığını ortaya koymaktadır.

5.3. Aşı Kalitesi Açısından Önemi

Canlı aşı üretiminde bakteri yoğunluğu kadar hücrelerin metabolik aktivitesi ve morfolojik bütünlüğü de önemlidir. Tryptose içeren ortamda üretilen *Brusella* bakterilerinin daha düzenli ve yuvarlak morfolojiye sahip olduğu gözlenmiş, bu da aşı kalitesi açısından olumlu bir kriter olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, aşının uygulanabilirliği için gerekli olan doz başına CFU miktarı bu çalışmada kolaylıkla karşılanabilecek seviyelere ulaşmıştır.

5.4. Endüstriyel Üretime Yansıması

Endüstriyel ölçekte *Brusella* aşı üretiminde:

Daha kısa sürede yüksek canlı bakteri yoğunluğuna ulaşılması,

Ortamın maliyet etkinliği ve yerel tedarik imkanları,

Üretim sürecinin otomatize edilebilirliği,

gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada test edilen Besiyeri 1 formülasyonu önemli avantajlar sunmaktadır. Çalışmanın sonuçları, üretim süresinin 48 saat ile sınırlanabileceğini, bu sayede üretim çevrimlerinin artırılabilceğini ve maliyetlerin azaltılabileceğini göstermektedir

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, *Brucella abortus* S-19 suşunun aşısı üretiminde kullanılmak üzere biyoreaktörde farklı besiyeri formülasyonlarında büyümesi incelenmiştir. Üç farklı ortam (Besiyeri 1 – Tryptose bazlı, Besiyeri 2 – Protesose Peptone bazlı, Besiyeri 3 – Tryptone bazlı) aynı üretim koşullarında test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre: Besiyeri 1- 48. saatte ortalama 9.66×10^{11} CFU/ml canlı hücre yoğunluğuna ulaşarak en yüksek üretim verimini sağlamıştır. Besiyeri 3- 7.63×10^{11} CFU/ml ile ikinci sırada yer alırken, Besiyeri 2- 6.0×10^{10} CFU/ml ile en düşük üretim düzeyine sahip olmuştur. İstatistiksel analizler, özellikle 24., 36. ve 48. saatlerdeki canlılık sayımlarında besiyerleri arasında anlamlı farklar olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.001$). Çalışmanın sonucunda, Besiyeri 1'in endüstriyel ölçekli üretim için en uygun ortam olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın verileri, literatürde yer alan FAO/WHO (1975), Alton (1988), Shapouri (2007) ve Gamaraj (2010) gibi önemli referanslarla kıyaslandığında, daha kısa sürede ve daha yüksek biyokütle üretiminin mümkün olduğunu göstermiştir. Tryptose bazlı ortam (Besiyeri 1), *Brucella* hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarını daha etkili şekilde karşılamış, bu da aşısı üretimi için istenen yüksek canlı bakteri yoğunluğuna ulaşılmasını sağlamıştır. Bu bulgular, besiyeri seçiminin *Brucella* aşısı üretiminde kritik bir rol oynadığını ve üretim sürecinin optimize edilmesiyle hem zaman tasarrufu hem de maliyet etkinliği sağlanabileceğini ortaya koymaktadır.

7. ÖNERİLER

Besiyeri Seçimi: *Brucella abortus* S-19 üretimi için Tryptose içeren ortamların, yüksek canlı bakteri verimi ve kısa sürede maksimum büyüme sağlaması nedeniyle endüstriyel aşı üretimi süreçlerinde tercih edilmesi önerilmektedir.

Üretim Süresi: Canlı hücre sayım sonuçlarına göre, 48. saatte maksimum verime ulaşıldığı görülmüştür. Bu nedenle üretim çevriminin 48 saatle sınırlandırılması hem verim hem de kaynak kullanımı açısından uygundur.

Parametre Optimizasyonu: Biyoreaktör kontrollü sistemlerde pH, çözünmüş oksijen ve karıştırma hızları gibi üretim parametrelerinin optimize edilmesi, *Brucella* üretimi kadar diğer bakteriyel aşılarda üretiminde de kalite ve verim artışı sağlayabilir.

Yerel Formülasyon Geliştirme: İthal bileşenlere olan bağımlılığı azaltmak amacıyla, yerli kaynaklarla hazırlanabilecek ekonomik ve etkili besiyeri formülasyonlarının araştırılması önem arz etmektedir.

Aşı Kalitesi Takibi: Canlı hücre sayısının yanı sıra, hücrelerin morfolojik bütünlüğü ve metabolik aktivitesi de aşı kalitesini etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle, üretim sonrası kalite kontrol testleri (zararsızlık, stabilite, immünojenisite) ihmal edilmemelidir.

Etik Onay Süreci: Deney hayvanları ile yapılan tüm işlemlerde ilgili etik kurultan izin alınmalı ve bu süreç çalışmaların şeffaflığı açısından belgelenmelidir.

Genel Uygulama Önerisi:

Bruselloz karşı eradikasyon ve kontrol kampanyaları, birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de büyük miktarlarda hem aşı hem de antijen üretimi ihtiyacını doğurmuştur (Shapouri et al., 2007). Bu bağlamda, *B. abortus* S-19 canlı aşısı, hastalığın kontrolünde kritik bir araç olarak öne çıkmaktadır. Aşı üretiminin optimizasyonu ve üretim kapasitesinin artırılması, arz-talep dengesinin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, yalnızca *Brucella* değil, diğer bakteriyel aşı suşlarının üretiminde de farklı besiyeri içerikleri ve üretim parametreleri optimize edilerek verimlilik artırılabilir. Biyoreaktör destekli üretim sistemlerinin yaygınlaştırılmasıyla, hem ürün standardizasyonu sağlanabilir hem de

aşıya erişim kolaylaşabilir. Uzun vadede bu tür iyileştirmeler, bulaşıcı hayvan hastalıklarından kaynaklı ekonomik kayıpların önlenmesine ve ülke hayvancılığının güçlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abamecha, F., & Awel, H. (2016). Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women following antenatal care at Mizan Aman General Hospital, Bench Maji Zone (BMZ), Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 1–8.
- Agasthya, A. S., Isloor, S., & Prabhudas, K. (2007). Brucellosis in high risk group individuals. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 25(1), 28–31.
- Akgün, S., Tarhan, G., & Sayiner, H. S. (2017). Adıyaman ilinde kan kültürlerinden izole edilen *Brucella* türlerinin identifikasyonu. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(4), 150–154.
- Anonim. (2014). Brucellosis. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü. <http://www.tarim.gov.tr>
- Anonim. (2004). Bruselloz. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı ve Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, *AER Aylık Epidemiyoloji Raporu*, 3(2).
- Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., Özgür, M., Leloglu, N., ... & Diker, K. S. (1997). *Özel Mikrobiyoloji* (ss. 110–125). Medisan Yayın Serisi No: 26.
- Baysal, B., Brucella, E. D., & Ustaçelebi, Ş. (1999). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (ss. 571–577). Güneş Kitabevi.
- Benkirane, A. (2006). Ovine and caprine brucellosis: World distribution and control/eradication strategies in West Asia/North Africa region. *Small Ruminant Research*, 62, 19–25.
- Bilgehan, H. (2000). *Brucella*. In *Klinik Mikrobiyoloji* (10. baskı, ss. 199–214). Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi.
- Bilgi, Ç., & Atılı, S. (2012). Gebelikte görülen *Brucella* enfeksiyonlarının değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
- Blasco, J. M., & Molina-Flores, B. (2011). Control and eradication of *Brucella melitensis* infection in sheep and goats. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 27(1), 95–104.
- Bosilkovski, M., Dimzova, M., & Grozdanovski, K. (2009). Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clinica Croatica*, 48(1), 41–46.
- Brucella, A. (2008). Karşılaştırmalı TVBvMY olarak araştırılması (Yüksek lisans tezi). İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji AD.
- Bruselloz, U. O. (2005). Özel vakalarda tedavi sorunları. *Klinik Dergisi*, 18(1), 106–108.
- Carvalho Neta, A. V., Mol, J. P. S., Xavier, M. N., Paixao, T. A., Lage, A. P., & Santos, R. L. (2010). Pathogenesis of bovine brucellosis. *The Veterinary Journal*, 184, 146–155.

- Cengiz, A., Dolapçı, T., & Star, G. (1997). Brucellaların özellikleri ve brusellozda tanı yöntemleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 50(1), 41–46.
- Corbel, M. J. (1997). Brucellosis: An overview. *Emerging Infectious Diseases*, 3(2). <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol3no2/corbel.htm>
- Çalık, Ş., & Gökengin, A. D. (2011). Human brucellosis in Turkey: A review of the literature between 1990 and 2009. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(3), 549–555.
- Çelebi, S., & Hacımustafaoğlu, M. (2004). Brusellozis. *Güncel Pediatri*, 2(1), 39–43.
- Çiçek, Y. (2021). Bruselloz tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerinin incelenmesi.
- Demirci, M. (2008). Bolu ve yöresinde veteriner hekimlerde bruselloz ve kistik ekinokokkoz seroprevalansı (Yüksek lisans tezi). Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Doğanay, M., & Aygen, B. (2003). Human brucellosis: An overview. *International Journal of Infectious Diseases*, 7(3), 173–182.
- Doğanay, M., & Meşe, A. (2008). EB. In A. Wilke Topçu, G. Söyletir & M. Doğanay (Eds.), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (ss. 897–909). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Doğanay, M., Söyletir, G., & Doğanay, M. (2002). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (3. baskı). ANT Kitabevleri.
- Elaldı, N. (2010). Sorunlu enfeksiyonlar: Tanı ve tedavide yeni yaklaşımlar: Brusella. 3. *Türkiye EKMUD Kongresi Kongre Kitabı*, 145–150.
- Erganiş, O., & İstanbulluoğlu, E. (2002). *İmmünoloji* (3. baskı). Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Basım Ünitesi.
- Erganiş, O., & Uçan, U. S. (2010). *Veteriner Epidemiyoloji* (3. baskı). Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Basım Ünitesi.
- Esel, D., Sümerkan, B., Ayangil, D., & Telli, M. (2004). *Brucella melitensis* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde agar dilüsyon ve E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. *Ankem Dergisi*, 18(4), 196–199.
- Fidancı, A. H., Alabay, M., Akın, S., & Güvener, N. (1995). Sığırlarda *Brucella abortus*'a karşı oluşan antikorları saptamada ELISA ve diğer serolojik tekniklerin karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 42, 553–557.
- Gözübüyük, A. (2016). Brusellaya bağlı spondilodiskit ve sakroileit olgularında nötrofil/lenfosit oranının ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi.
- Hoover, D. L., & Friedlander, A. M. (1917). Brucellosis. In *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* (ss. 513–521). http://www.bordeninstitute.army.mil/published_volumes/chemBio/Ch25.pdf
- İyisan, A. S., Akmaz, Ö., Gökçen Düzgün, S., Ersoy, Y., Eskizmirliler, S., Gündüz, G. K., ... & Yurtalan, S. (2000). Türkiye’de sığır ve koyunlarda brucellosis’in

- seroepidemiolojisi. *Pendik Vet. Mikrobiyoloji Dergisi*, 31(1), 21–75.
- Karasoy, M. (2000). Brusellosizli koyunlardan elde edilen sütlere yapılan peynirlerde *Brucella melitensis*'in dayanma süresi üzerinde araştırmalar. <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/11/642/8219.pdf>
- Kılıçarslan, K. (2008). Çiftlik hayvanlarında bakteriyel ve viral hastalıkların ELISA ile serolojik teşhisi. *e-Veteriner Dergisi*, 9, 25–32.
- Koçoğlu, E., Karabay, O., & İnce, N. (2008). Bruselloz için serolojik taramanın değeri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 38(1), 23–26.
- Koneman, E., Winn, W., Allen, S., Janda, W., Procop, G., Schreckenberger, P., & Woods, G. (2006). *Koneman's Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology* (8. basım, ss. 482–490). Lippincott Williams & Wilkins.
- Korkmaz, E. . (2012). Düzce bölgesinde hayvan ve hayvansal ürünlerle uğraşan ve uğraşmayan iki farklı grupta brucella seropozitifliğinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji AD.
- Lee, B. Y., Higgins, I. M., Moon, O. K., Clegg, T. A., McGrath, G., Collins, D. M., ... & More, S. J. (2009). Surveillance and control of bovine brucellosis in the Republic of Korea during 2000–2006. *Preventive Veterinary Medicine*, 90, 66–79.
- Madkour, M. (2008). *Bruselloz*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Mantur, B., Akki, A., Mangalgi, S. S., Patil, S., Gobbur, R., & Peerapur, B. (2004). Childhood brucellosis: A microbiological, epidemiological and clinical study. *Journal of Tropical Pediatrics*, 50(3), 153–157.
- Mehli, M., Karslıgil, T., Gayyurhan, E. D., & Akın, F. E. . (2008). Brusellozda standart tp agltinasyon titreleri ve Rose Bengal testi sonularının biyokimyasal parametrelerle ilişkisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 38(1), 16–22.
- Mustafa, A. A., & Nicoletti, P. (1995). *Guidelines for a regional brucellosis control programme for the Middle East*. FAO, WHO, OIE. <http://www.fao.org>
- OIE. (2008). Bovine brucellosis. In *Terrestrial Manual* (ss. 611–623).
- Olsen, S., & Tatum, F. (2010). Bovine brucellosis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 26(1), 15–27.
- Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., & Tsianos, E. V. (2006). The new global map of human brucellosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(2), 91–99.
- Roth, F., Zinsstag, J., Orkhon, D., Chimed-Ochir, G., Hutton, G., Cosovi, O., ... & Otte, J. (2003). Human health benefits from livestock vaccination for brucellosis: Case study. *Bulletin of the World Health Organization*, 81(12), 867–873.
- Ruiz, J., Lorente, I., Perez, J., Simarro, E., & Martinez-Campos, L. (1997). Diagnosis

- of brucellosis by using blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(9), 2417–2418.
- Sarıtürk, Ç., & Seydaoğlu, G. (2011). Brucella tedavilerinin etkinliği üzerine bir meta-analiz çalışması ve yayın taraflılığının incelenmesi, 78–100.
- Savaşan, S. (2013). Sığır ve koyun abortlarından *Brucella spp.* izolasyonunda farklı selektif besiyerlerinin karşılaştırılması (Yüksek lisans tezi). Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Selçuk, K. (2006). Bruselloz ve tedavi sorunu. *İnfeksiyon Dergisi*, 20(3), 227–230.
- Seyda, T., Aydın, F., Genç, O., Güler, M. A., & Baz, E. (1999). Sığır serumlarında mikroaglutinasyon testi (MAT) ile Brucella antikorlarının araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(7), 7–11.
- Shapiro, D. S., & Wong, J. D. (1999). Brucella. In Murrey, P. R., Baron, E., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., & Tenover, R. H. (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology* (7. baskı, ss. 625–629). American Society for Microbiology.
- Şengöz, G., Yaşar, K. K., Kutlu, S. B., Durdu, Y. B., Özdemir, R., & Nazlıcan, Ö. (2012). Kısa bildiri: Brucella suşlarının streptomisin, rifampisin, siprofloksasin ve tetrasiklin için E-Test duyarlılık sonuçları.
- Terzi, G. (2006). Samsun bölgesinden toplanan sütlerde Milk Ring Test ve aglutinasyon testi ile Brucella antikorunun araştırılması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 5(3).
- Tosun, N. (2010). *Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu Bildiriler Kitabı*, 101–102. Ankara.
- Ulug, M., & Can-Ulug, N. (2010). Brusellozlu 78 olgunun değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*, 23(3), 89.
- Ural, O. (2005). Bruselloz: Özel vakalarda tedavi sorunları. *Klinik Dergisi*, 18(1), 106–108.
- World Health Organization. (1999). *Human and animal brucellosis: Epidemiological surveillance in the MZCP countries*. WHO/MZCP Workshop, Damascus, Syrian Arab Republic, 4–5 May 1998.
- Yagupsky, P. (1994). Detection of *Brucella melitensis* by BACTEC NR660 blood culture system. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(8), 1899–1901.
- Yingst, S., & Hoover, D. L. (2003). T cell immunity to brucellosis. *Critical Reviews in Microbiology*, 29(4), 313–331.
- Young, F. (2005). Brucella species. In *Principles and Practice of Infectious Diseases* (ss. 2669–2674).
- Yumuk, Z. (2005). Alkol, diyabet ve *Brucella melitensis* enfeksiyonu. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 35, 203–214.
- Yüce, A., & Çavuş, S. A. (2006). Türkiye’de bruselloz: Genel bakış. *Klinik Dergisi*, 19(3), 87–97.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

İsim Soyisim : İBRAHİM YAŞAR
Doğum Tarihi : 0000-00-00
Doğum Yeri : BOZOVA
Telefon : 05000000000
E-Posta : yasaribrhm@gmail.com