

Bruselloz

Brucellosis

Özlem KANDEMİR^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özlem KANDEMİR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
Mersin, TÜRKİYE
kandemir68@gmail.com

ÖZET Bruselloz bütün dünyada en sık gözlenen zoonotik hastalıklardan biridir ve gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı problemi ve ekonomik kayıp nedeni olmaya devam etmektedir. Hastalığın coğrafi dağılımı yeni ortaya çıkan epidemiyolojik odaklar nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Hastalığın en fazla endemik görüldüğü yerler Akdeniz havzası ülkeleri, Basra körfezi, Hindistan, Meksika, santral ve güney Amerika'nın bir kısmıdır. İnsanlar için enfeksiyonun doğal kaynakları enfekte domestik hayvanlardır. Enfeksiyon insanlara enfekte hayvanların sıvıları ile temas veya bunlardan elde edilen yiyecek ürünleri ile bulaşır. *Brucella* genusu içinde 6 tür tanımlanmıştır. *B. melitensis* insanlarda hastalığın en sık nedenidir. Tanıda kültür, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu kullanılır. Tedavinin önemli kuralları; intrasellüler aktiviteli antibiyotikler, kombinasyon halinde ve uzun süre kullanılmalıdır. Hayvan brusellozunu önlemede birçok aşı mevcut olsa da insanlar için henüz bir aşı mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz; epidemiyoloji; *Brucella*

ABSTRACT Brucellosis is one of the most common zoonotic diseases worldwide and it continues to be a health problem and economic loss in developing countries. The geographical distribution is variable due to new epidemiological foci. Major endemic areas include countries of the Mediterranean basin, Persian Gulf, the Indian subcontinent, and parts of Mexico and Central and South America. The natural sources of infection for human are infected domestic animals. Infection is transmitted to humans by contact with fluids from infected animals or derived food products. Six species are recognized within the genus *Brucella*. In humans, the disease is caused mainly by *B. melitensis*. Culture, serology and polymerase chain reaction are used for diagnosis. Important principles of brucellosis treatment include use of antibiotics with activity intracellular environment, use of combination regimens, and prolong duration of treatment. Although there are many vaccines for prevention of animal brucellosis, there is no vaccine for human brucellosis.

Key Words: Brucellosis; epidemiology; *Brucella*

Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics 2015;8(2):1-9

Bruselloz, hayvanlardan insanlara bulaşan, hafif belirtilerden ağır klinik tablolara kadar değişebilen, akut veya kronik seyredabilen, belirti ve bulguları spesifik olmayan ve birçok hastalığı taklit edebilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerin çoğunda hastalık eradike edilmiş olsa da, gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen, ekonomik kayıplara neden olması ve gıda güvenliğini doğrudan etkilemesi nedeniyle önemli halk sağlığı sorunu oluşturan bir zoonozdur. Hastalık, Akdeniz ateşi veya Malta ateşi gibi isimlerle de anılmaktadır. Dünya genelinde her yıl 500.000 yeni insan brusellozunun olduğu bildirilse de,

bundan 26 kat kadar fazla enfekte birey olduğu tahmin edilmektedir.¹ Hastalığın prevalansı uluslararası turizm ve göçler nedeniyle artmaktadır ve dağılımı değişkenlik göstermektedir.² Hastalıklı hayvandan insanlara, cilt lezyonlarından direkt inokülasyonla, konjonktiva inokülasyonu ile aeresol inhalasyonu veya kontamine gıda alımı ile bulaşır. Bruselloz laboratuvarından kazanılan enfeksiyonlar arasında en sık gözlenenidir. Bu bağlamda etken, Centers for Disease Control (CDC) tarafından B kategorisinde yer alan bir biyolojik silah olarak kabul edilmiştir.² Hastalığın etkin tedavisi mevcut olmasına rağmen morbidite oranı yüksektir. Brusellozun önlenmesinde hayvanlar için etkili canlı attenüe aşular kullanılmaktadır, ancak insanlarda hastalığı önlemek için hala etkili bir aşı mevcut değildir.

SINIFLAMA

Fenotipik özellikleri, antijenik farklılıkları ve farklı hayvan konaklarında enfeksiyon prevalanslarına göre brusella genusu içinde altı tür tanımlanmıştır.³ *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* ve *B. canis* türlerinin insanlarda hastalık yaptığı bilinmektedir. Bunların rezervuarları ve insanlarda yaygınlığı Tablo 1'de verilmiştir. *B. neotomae* (çöl fareleri konak) ve *B. ovis* (koyunlar konak) insanlar için patojen değildir. İnsan olgularının çoğu dünya genelinde *B. melitensis* ile meydana gelir.⁴ Genellikle *B. melitensis* ve *B. suis* insanlar için, *B. abortus* ve *B. canis*'den daha virüldür. *B. melitensis*'in üç, *B. abortus*'un yedi ve *B. suis*'in beş biyotipi vardır. Diğer türlerden *B. pinipedialis* ve *B. ceti* deniz memelilerinde ve sporadik olarak da insanlarda patojen olarak saptanmıştır.⁵ Diğer yeni bir tür *B. microti*, kırmızı tilki ve tarla faresinden izole edilmiştir. *B. inopinata* ise bir insan göğüs implant yarasından izole edilmiştir.⁶

MİKROBİYOLOJİ

Brusella bakterileri küçük, hareketsiz, hücre içi, fakültatif aerob çomaklardır. Çapları 0,5-0,7 mikrometre ve uzunlukları 0,6-1,5 mikrometre kadardır.⁷ Gram boyamada tek küçük gram negatif kokobasil görünümünde-

dirler. Kapsülsüz, sporsuz ve hareketsizdirler.⁸ Üremek için çoğu suş kompleks bir ortam ister, bu durum ortama serum ve kan ilave edilerek oluşturulabilir. Bakteri optimum 35-37°C'de ürer. *B. abortus* ve *B. suis*'in bazı biyovaryları üreyebilmek için %5-10 ek karbondioksit ihtiyacı duyar.⁸ Bakteri yavaş ürer. Brain-Heart İnfüzyon (BHİ) besiyeri, *Brucella* agar, kanlı agar, çikolatamsı agar, karaciğer infüzyon agar, triptik soy agar gibi besiyerleri kültür için kullanılabilir. Koloniler genellikle 0,5-1mm çapında, konveks, düzgün ve parlak yüzeyledir. Kan kültüründe, Ruiz-Castaneda'nın klasik bifazik kültür tekniği hala kullanılmakta ise inkübasyon süresi yaklaşık üç hafta olmalıdır. Ancak son yıllarda kullanılan otomatize kan kültür sistemlerinde inkübasyon süresi yedi günün altına inmiştir.⁴ *Brucella* türleri için antibiyotik duyarlılık testlerinin rutin olarak çalışılması önerilmez. Bakteri sütte 8°C'de iki gün, keçi peynirinde üç ay kadar yaşayabilir. Hayvan çıkartıları ile etrafa saçılan brusella bakterileri, toprak nemli ise 40 gün kadar canlı kalabilirler. Mikroorganizma ısıya, iyonize radyasyona, sık kullanılan dezenfektanlara ve pastörizasyona duyarlıdır.⁸

EPİDEMİYOLOJİ

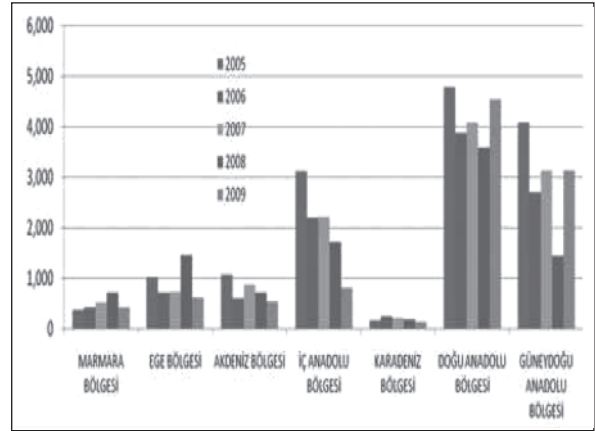
B. melitensis'in neden olduğu insan brusellozu dünya genelinde en yaygın zoonozdur.² Hastalığın insidansı endemik alanlarda her 100 bin kişide <0,01'den, >200'e kadar değişmektedir. Yanlış tanı, bildirim eksikliği, uzak alanlarda uygun laboratuvar koşullarının olmaması, veteriner ve halk sağlığı birimleri arasında iyi iletişim ve bilgi aktarımı olmaması gibi nedenlerden dolayı, hastalığın gerçek insidansı bugün bilinmemektedir. İnsidansı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Türler arasında da değişkenlik söz konusudur. *B. abortus*, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) ve Kuzey Avrupa'da, *B. melitensis*, Latin Amerika ve Akdeniz ülkelerinde daha yaygın görülen türlerdir. Hastalığın en fazla endemik görüldüğü yerler ise Akdeniz havzası ülkeleri, Basra körfezi, Hindistan, Meksika, santral ve güney Amerika'nın bir kısmıdır.⁹ Balkan yarımadası ve eski Sovyetler Birliği'nin birçok alanı örn;

TABLO 1: Brusella türleri ve hayvan rezervuarları.

Tür	Rezervuar	Diğer konakları	İnsanlarda yaygınlığı
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi, deve	Siğir, antilop	++++ (olguların %70'i)
<i>B. abortus</i>	Siğir, manda, çakal, sırtlan	At	+++ (olguların %25'i)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt, tilki	Siğir, geyik	++ (olguların %5'i)
<i>B. ovis</i>	Koyun	—	Yok
<i>B. canis</i>	Köpek	—	Nadir

Kazakistan, Kırgızistan ve Tacikistan'da yeni odaklar ortaya çıkmıştır.⁹ Bruselloz için sürekli değişen epidemiyolojik değişimin en önemli nedenleri arasında büyük oranda artan seyahatler, değişen sanitasyon koşulları, sosyoekonomik değişiklikler, politik nedenler ve illegal ithalat sayılabilir. İnsan brusellozunun eradike edilmesinde hayvan kaynaklarının kontrolleri çok önem taşımaktadır. Özellikle salgınların kontrolünde veterinerlik ve halk sağlığı merkezlerinin işbirliği içinde olması gerekmektedir.¹⁰ İngiltere, Kuzey Avrupa ülkelerinin büyük çoğunluğu, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'da bruselloz eradike edilmiştir.

Türkiye bruselloz açısından endemik bir ülkedir. Türkiye'deki çok merkezli bir seroprevalans çalışmasında bruselloza karşı, normal popülasyonda %1,8, yüksek risk grubunda ise (veteriner, hayvan bakıcıları vb) %6 oranlarında antikör saptanmıştır.⁸ Bruselloz vakalarının bölgelere ve yıllara göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.¹¹ Olgular özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde yoğunlaşmaktadır. Ülkemizde hasta sayısı yıllara göre gittikçe azalmasına rağmen, insan ve hayvan brusellozu henüz ülkemizde kontrol altına alınamamıştır. Ülkemizde 1975 -2006 yılları arasında vaka ve hastalıktan ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları Tablo 2'de verilmiştir. Mevsimsel olarak hastalık ılıman ve soğuk iklime sahip ülkelerde daha çok ilkbahar ve yaz aylarında gözlenirken, tropikal ve subtropikal bölgelerde mevsimsel değişkenlik gözlenmez. Türkiye'de tüm aylarda görülebilen hastalık, ilkbahar ve yaz aylarında nispeten daha sıktır.¹² Tüm yaş grupları ve her iki cinsi de etkilemesine rağmen genç ve orta yaşlı erişkinlerde (20-45 yaş) daha sık gözlenir, çocuk ve yaşlılarda insidansı düşüktür.



ŞEKİL 1: Bruselloz vakalarının bölgelere ve yıllara (2005-2009) göre dağılımı.¹¹

BULAŞ YOLLARI

Kontamine çevreden bulaş: Hayvanların, özellikle atık yavruları, plasenta atıkları ve diğer hayvan çıkartıları ile yakın çevrenin kontamine olması ve bu alanlarda oluşan tozun inhalasyonu yoluyla veya kontamine çevre ile doğrudan temas ile enfeksiyon bulaşabilir.

Mesleki bulaş: Bazı meslek gruplarında *Brucella* enfeksiyonuna yakalanma riski fazladır.

Bunlar; hayvansal gıda üretiminde veya hazırlanmasında çalışanlar (kasaplar, et paketleyenler, süt ve süt ürünleri hazırlama işinde çalışanlar), hayvan çiftliklerinde çalışanlar, veterinerler, hayvancılık yapan aile bireyleri, yün ve deri ile uğraşanlar, laboratuvarlarda çalışan hekim ve teknisyenlerdir. Bu grupta yer alanlar kontamine materyal ile doğrudan temas, yaralanma sonucu bulaş ya da tozların inhalasyonu ile enfekte olabi-

TABLO 2: Bruselloz Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye (1975-2006).

Yıllar	Yıl ortası nüfus	Vaka sayısı	Morbidite hızı (/100.000)	Ölüm sayısı	Mortalite hızı (/1.000.000)
1975	40.078.000	69	0,17	0	0,00
1980	44.438.000	186	0,42	0	0,00
1985	50.306.000	1.177	2,34	0	0,00
1990	57.582.446	5.003	8,69	2	0,03
1995	63.206.510	8.506	13,46	9	0,14
2000	67.844.903	10.742	15,83	6	0,09
2001	69.081.716	15.510	22,45	2	0,03
2002	70.415.064	17.765	25,23	1	0,01
2003	71.772.711	14.572	20,30	0	0,00
2004	71.152.000	18.264	25,67	2	0,03
2005	72.065.000	14.644	20,32	1	0,01
2006	65.789.167	10.810	16,43	3	0,05

lirler. Hayvanlar için kullanılan canlı attenüe aşı hazırlama aşamasında insanlarda enfeksiyona neden olabilir.³ Laboratuvar kaynaklı bruselloz oranı %2 olarak bildirilmiştir.¹³ Bir derlemede laboratuvar ilişkili brusella enfeksiyonlarının bütün laboratuvar enfeksiyonlarının %8'ini, bakteriyel enfeksiyonların %16'sını ve ölümlerin %4'ünü oluşturduğu saptanmıştır.¹⁴ Kültür yaparken biyogüvenlik düzeyi 3 (BSL-3) uygulamaları önerilir. Çalışanlar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Gıdalarla bulaş: Kırsal kesimde brusellozun esas bulaş yolu kontamine gıdaların tüketilmesidir. Kaynatılmadan hazırlanan süt ve süt ürünlerinin ve taze koyun ve keçi peynirlerinin tüketilmesi toplumda enfeksiyonun en önemli kaynağıdır. Bu tür peynirler altı aydan önce tüketilmemelidir. Fermentasyon ile hazırlanan katı peynir ve yoğurt ile enfeksiyonun bulaşma riski düşüktür. Et ve et ürünleri ile bulaş riski daha azdır. Ama yine de et ürünlerinin hiçbirisi çiğ tüketilmemelidir.

İnsandan insana bulaş: Bu tür bulaş son derece nadirdir. Çok seyrek cinsel ilişki ile bulaş olabileceği belirtilmektedir. Kan bağıışı veya organ bağıışı ile brusella enfeksiyonu bulaşma riski vardır.

PATOGENEZ

Brusella polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra lokal lenf nodlarına geçer. Organizma intrasellüler olarak çoğalır ve hücre parçalandıktan sonra diğer hücreleri de enfekte edebilir veya sistemik olarak yayılabilir.³ Bakterilerin bir kısmı fagositik hücrelerin lizozomları içinde sindirilir. Kalanları fagozom lizozom füzyonunu önler ve intrasellüler öldürme mekanizmalarından kaçır.¹⁵ İntrasellüler süreç sırasında brusella konak immün cevabını baskılamak ve hızlı hasarlanmadan korunmak için yaşam stratejileri gösterir. Doğal immün sistemin aktivasyonunu önler, komplemanın direkt aktivasyonuna ve diğer bakterisidal maddelerin direkt aktivasyonuna karşı koyar, PMNL ve makrofajların etkisinden kaçır. Brusella konak hücresi içinde uzun süreli enfeksiyon yapar.¹⁶ Bakteri için klasik virülans faktörleri (toksin, sitolizin, kapsül, fibria, plazmid, lizojenik faj, dirençli formlar vb) tanımlanmamıştır.¹⁵ Bakterinin lipopolisakkarit (LPS) yapısı ve proteinlerinin virülansla ilişkili olduğu düşünülmektedir. LPS doğal immün cevabı uyarmaz, böylece inflamatuvar sitokinler enfeksiyonun erken dönemlerinde düşük düzeylerde kalır ve sonuçta Th1 cevabı zamanında tetiklenemez. Ayrıca LPS yapı, hücreye girişte, enfekte hücrelerin immün cevaptan kaçışında ve bakterinin intrasellüler yaşamında rol oynayabildiği gibi, enfekte hü-

relerin apoptozisinin inhibisyonu ile de ilişki olabilir.^{2,4,17} Brusella bakterisi endoplazmik retikulumda (ER) replikasyon yerine patojenin ulaşmasını sağlayan sistemlere sahiptir. Bakteri ER'a bir kez girince bazal hücre fonksiyonlarını kısıtlamadan, hücreye fazla zarar vermeden hızla replike olur.¹⁵

Brusellozda antikor cevabı total konak cevabının az bir kısmını oluşturur.⁴ Hücre aracılı immünite iyileşmenin ve daha sonraki reenfeksiyona parsiyel direncin ana mekanizmasıdır.^{8,18} İnsanda brusella enfeksiyonuna serum antikor cevabı önce IgM ve birkaç hafta sonra IgG antikorlarında artış şeklinde görülür. Bazen IgG titreleri iyileşmiş olgularda aylarca yüksek düzeyde saptanabilmesine rağmen, başarılı tedavi sonrası titre genellikle düşer. IgG ve IgA titreleri relaps durumunda artabilir.¹⁹ Brusellozun kontrolü aktive makrofajlara bağlıdır ve bu nedenle Th1 hücre aracılı immün cevabın gelişmesi gerekir (IL2, IL12, TNF alfa ve IFN gamma).¹⁵ Enfeksiyon sırasında LPS kompleman yolunu aktive etmez, INF gamma ve TNF alfa'nın iyi bir indükleyicisi değildir, ayrıca NK hücrelerinin ve makrofajların da aktivitesi bozulmuştur.⁴

Sonuç olarak brusellozda immün cevap üç mekaniizma içinde sınıflandırılabilir. İlki IFN gamma brusellanın hücre içinde yaşamını engellemek için makrofajlarda bakterisidal fonksiyonu aktive eder. Sonra sitotoksik CD8+ ve gamma delta T hücreleri enfekte makrofajları temizler. Son olarak Th1 tip antikorlar fagositozu kolaylaştırmak için patojeni opsonize eder.

Histoloji: İnsanlarda brusella enfeksiyonu **kazeifiye olmayan** sarkoidoza benzer granülomlar ile kendini gösterir. Granümatöz cevap *B. abortus* için karakteristiktir. *B. melitensis* enfeksiyonunda granülom çok küçüktür. *B. suis* enfeksiyonu sıklıkla kronik apse formasyonu ile birliktedir.

KLİNİK

Hastalığın inkübasyon süresi bir ila dört haftadır nadiren birkaç ay sürebilir. *Brucella* türlerinde oluşan klinik tablo sıklıkla benzer olmakla birlikte nadiren değişebilir. En ağır klinik tablo *B. melitensis*'te izlenirken, *B. suis* ve *B. abortus* bunu izler. Bruselloz aseptomatik hastalıktan ciddi ve/veya fatal hastalığa kadar değişen geniş klinik spektrumlu sistemik bir enfeksiyondur. En sık akut febril hastalık ve kronik enfeksiyon şeklinde gözlenir. Çocuklarda enfeksiyon genellikle erişkinlere göre komplikasyon şiddeti ve tedavi cevabı açısından daha iyi seyirlidir.⁴

Akut bruselloz: Hastalık semptomlarının süresi 8 haftadan kısa ise, hastalar bu grupta değerlendirilir. Akut hastalık genellikle ateş, gece terlemesi, artralji, miyalji, sırt ağrısı, kilo kaybı, zayıflık, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, depresyon, iştahsızlık şeklinde başlar.⁴ Hastaların önemli bir oranında dispepsi, abdominal ağrı ve öksürük şikayetleri olabilir. Fizik muayene değişkendir ve nonspesifiktir. Hepatomegali, splenomegali ve/veya lenfadenopati saptanabilir.

Subakut bruselloz: Hastalık semptomlarının süresi 8-52 hafta arasında olan hastalar subakut bruselloz olarak değerlendirilir. Bu tablo eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi ve yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenir. Subakut bruselloz farklı klinik tablolarda karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile takip edilen hastaların çoğunluğunu subakut bruselloz oluşturmaktadır. Semptomlar genellikle hafiftir ve lokal organ yerleşimleri görülebilir.

Lokalize enfeksiyon: Olguların %30 kadarında lokal enfeksiyon gözlenir.²⁰ Bruselloz herhangi bir organ sistemini etkileyebilir.

■ Osteoartiküler tutulum; en sık gözlenen lokalize enfeksiyondur. Sakroiliak eklem ve alt ekstremitte büyük eklemleri genellikle tutulur.^{21,22} Spondilit brusellozun ciddi bir komplikasyonudur. Yaşlı hastalarda ve uzamış hastalığı olanlarda daha sıktır. Lomber vertebra, torasik ve servikal vertebralardan daha sık etkilenir. Paravertebral, epidural ve psoas apsesi brusella spondilitinde gelişebilir.²³

■ Genitoüriner sistem tutulumu; olguların %2-20 sinde gözlenir. Tek taraflı epididimoorşit ve/veya epididimit en yaygın tablodur. Daha az olarak prostatit, sistit, intersitisyel nefrit, glomerülonefrit ve renal, testiküler veya over apsesi olabilir.

■ Pulmoner tutulum; brusellozlu olguların %7 kadarında gözlenir. Bronşit, interstisyel pnömoni, lobar pnömoni, akciğer nodülleri, plevral effüzyon, hiler LAP, ampiyem veya apse gözlenebilir.²⁴

■ Gastrointestinal sistem tutulumu; olguların %3-6'sında klinik hepatit şeklinde gözlenebilir. Nadiren diğer bulgular; karaciğer, dalak apsesi, kolesistit, pankreatit, ileit, kolit ve spontan peritonit şeklinde olabilir.

■ Hematolojik anormallikler; brusellozun seyrinde anemi (%74), lökopeni (%30-50), lökositoz (%4-15), trombositopeni ve pıhtılaşma anormallikleri gibi hematolojik bulgular sık görülür. Pansitopeni sıklığı ise %3-21 arasında bildirilmiştir. Bu anormallikler hafif olabilir ve bruselloz tedavisi ile düzelir.

■ Nörolojik tutulum; olguların %2-7'sinde nörolojik tutulum bildirilmiştir. Sıklıkla akut, kronik menenjit, ensefalit, miyelit, radikülit ve/veya nörit olarak gözlenir

■ Kardiyak tutulum; daha nadirdir. Endokardit, miyokardit, perikardit, endarterit, tromboflebit, aort veya ventriküllerin mikotik anevrizması şeklinde görülebilir. Bunlar içinde en sık endokardit (olguların %1-2'sinde) gözlenir ve brusellozdan ölümlerin en sık nedeni olarak gösterilir.⁸

■ Göz ve kulak tutulumu; sıklıkla üveit şeklinde kendini gösterir. Diğer tablolar; keratokonjonktivit, kornea ülseri, iridosiklit, keratit, koroidit, optik nörit, papil ödem ve endoftalmittir.²⁵ Brusellozda işitme kaybı gelişebilir. Genellikle vestibulo-kohlear sinir tutulumuna bağlı sensorinöral işitme kaybı görülmekle birlikte mikst tip işitme kaybı görülebilir. İşitme kaybı genellikle tedavi ile düzelir, kalıcı sağırılık nadirdir. Tinnitus ve vertigo da bruselloz seyrinde sık rastlanan bulgulardır.

■ Dermatolojik bulgular; olguların %10 kadarında gözlenir. Bulgular; maküler, makülopapüler, papülonodüler ve eritema nodozum benzeri döküntüler, ülserasyonlar, peteşi, purpura, granülomatöz vaskülit ve apse şeklindedir.^{8,26}

Relaps: Tedavi sonrası hastalığın relaps oranı %5-15'dir. Relaps sıklıkla tedavi tamamlandıktan ilk 6 ay içinde gelişir. Relaps nedeni yetersiz antibiyotik seçimi, tedavi süresinin kısa tutulması, tedavi uyumunun olmaması veya enfeksiyonun lokalize bir odağı olmasıdır.²² Antibiyotik direnci nedeniyle relaps görülmesi nadir bir durumdur. Sürekli maruziyeti olan alanlarda reenfeksiyon ve relaps ayırımı klinik olarak yapmak zordur.

Kronik bruselloz: Hastalık semptomlarının süresi bir yıldan daha uzun olan hastalar bu grupta değerlendirilir. Hastalık semptomları daha hafiftir. Klinik tablo, kronik yorgunluk sendromuna benzer. Bu klinik tablo çocuklarda nadir izlenirken yaşlılarda sık görülür. Hastalar genellikle depresyon gibi psikiyatrik semptomlardan, halsizlik, çabuk yorulma, güç kaybı, terleme ve kilo kaybından yakınırlar. Ateş nadirdir ve genellikle lokal semptomlar izlenir. Kronik brusellozda semptomlar uzun süre sonra tekrarlayabilir.

TANI

Laboratuvar bulguları mutlaka maruziyet öyküsü, meslek, klinik bulgular ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ile beraber değerlendirilmelidir.^{19,27} Bruselloz tanısında kültür, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu testleri (PZR)

kullanılır.²⁸ İdeali kandan veya diğer örneklerden (kemik iliği veya karaciğer biyopsi örneği gibi) brusella bakterisinin izolasyonudur. Kültürün sensitivitesi sınırlıdır. Serolojik testlerden serum aglütinasyon testi ve ELISA testi en sık kullanılanlardır. Rutin laboratuvar testlerinin sonuçları genellikle nonspesifiktir. Beyaz küre genellikle normal veya düşüktür, pansitopeni olabilir, hepatik enzimlerde hafif yükseklik genellikle gözlenir. Nörobrusellozda BOS'da 10-200 lökosit gözlenir ve genellikle mononükleer hücre baskındır. Protein yükselmiştir ve glukoz düzeyi düşmüştür. Aseptik menenjitte uyumlu bulgular varlığında adenozin deaminaz yükselmesi brusella veya tüberküloz menenjitini düşündürmelidir.

Radyografi, kemik tarama, CT ve MR görüntüleme ve EKO fokal hastalığı saptamada yardımcı olabilir, fakat kesin tanı sağlamaz.

Kültür: Etkenin kan, kemik iliği veya diğer vücut sıvıları ve dokulardan izole edilmesi ile bruselloz tanısı kesinleşir.¹⁵ Kültür teknikleri zaman alıcıdır, sensitif değildir ve laboratuvar enfeksiyonu riski taşır. Klasik bifazik (solid/sıvı) Ruiz- Castaneda kan kültür tekniği hala bazı yerlerde kullanılmaktadır. Fakat otomatize kan kültür sistemleri daha etkindir. Kan kültürü brusellozlu olguların %15-70'inde pozitif saptanmaktadır.⁴ Kan kültürlerinin çoğu 7-21 günde pozitifleşir. Yarı otomatik metodlar (BACTEC9204 ve Bac/Alert) bakteri saptama zamanını üç güne kadar kısaltabilir. Lizis santrifüjasyon tekniği hızlı tanı sağlar ve aynı zamanda brusellozun doğrulanmasında özellikle kronik enfeksiyonda yüksek sensitivitedir.²⁹ Ancak daha yeni sürekli monitörize sistemler ile yapılmış çalışmalarda BACTEC 9000 serilerinin bakteri saptama süresinin lizis santrifüjasyondan daha kısa olduğu ve daha sensitif olduğu gösterilmiştir.

Kemik iliği kültürü bruselloz tanısında altın standarttır, özellikle kronik olgularda kan kültüründen daha sensitiftir. Bakteriyi saptama zamanı daha kısadır ve daha önce antibiyotik kullanılmış olması sensitiviteyi azaltmaz. Ancak kültür için kemik iliği almak invazif bir prosedür olduğundan, bu yöntem anormal hematolojik bulguları olan, nedeni bilinmeyen ateşli ve brusella serolojisi negatif olan hastalar için rezerv tutulmalıdır.⁴

Serolojik testler: Brusellozun olası tanısı spesifik antikor titresinin serumda artmış olduğunu göstererek yapılabilir. Serolojik testlerin yorumu özellikle kronik, reenfeksiyonlarda, relaps durumunda, ayrıca endemik alanlarda zor olabilir.²⁴ Pozitif serolojik test sonuçları te-

davi edilen olgularda iyileşme sonrası uzun süre devam edebilir. Bu nedenle aktif ve geçirilmiş enfeksiyon arasında ayırım serolojik olarak her zaman mümkün olmaz.^{27,30} Serolojik tanıda bakterinin hücre duvar komponentleri ve sitoplazmik bazı proteinlerine karşı oluşan antikorların varlığı saptanır. Tanıda kullanılan serolojik testler; serum aglütinasyon testi (standart tüp aglütinasyon testi), ELISA, Rose Bengal aglütinasyonu, Coombs testi, 2-merkaptetanol testidir.

Serum aglütinasyon testi (SAT), en fazla deneyimin olduğu testtir ve referans test olarak kabul edilir.³¹ Brusellozun serolojik tanısı aynı laboratuvar da ≥ 2 hafta arayla alınan akut ve konvelesan faz serumlarında brusella aglütinasyon titresinde dört kat veya daha fazla artış saptanması ile konulur. Fakat bu, klinik olarak pratik değildir ve tedaviyi geciktirebilir. Doğrulama titreleri için belirlenmiş eşik değerler yoktur. Genellikle endemik olmayan alanlarda pozitif titre 1/80 ve endemik alanlarda 1/160 olarak kabul edilir.^{19,20}

ELISA; bruselloz şüpheli hasta tanısında ikinci en yaygın kullanılan serolojik metottur. Yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip, hızlı ve objektif bir testtir. Serumda IgM, IgG ve IgA'yı ölçer. S-LPS'li ELISA gelecek vaat eden testtir, ancak laboratuvarlar arası standardizasyon, reagen kalitesi ve sonuçların yorumu zordur.¹⁹

Rose Bengal aglütinasyon testi; hızlı tarama testi olarak sensitivitesi $>95\%$ 'dir. Ayrıca spesifisitesi de oldukça yüksektir.

Coombs ve immunocapture aglütinasyon testi; relaps ve persistan aktif enfeksiyonlu olgularda kullanımı daha uygundur.^{19,27}

2 merkaptetanol aglütinasyon testi; sadece IgG antikorlarını ölçer ve tedavi başladıktan sonra hastalık aktivitesini izlemede iyi bir testtir.²⁴ Kronik bruselloz ve relaps tanısında yararlıdır.

Serolojik testlerin dezavantajları da olabilir. Örneğin, diğer bakterilerle çarpaz reaksiyon SAT'da sordurur. Çarpaz reaksiyon veren mikroorganizmalar *Fancisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* O:9, *E. coli* O116 ve O157, *Salmonella urbana*, *Vibrio cholerae*, *Xanthomonas maltophilia* ve *Afipia clevelandensis*'dir.⁴ Yanlış negatif sonuçlar ise enfeksiyonun erken döneminde, immunsupresyon durumunda ve inkomplet veya blokan antikorlar varsa gözlenir. Ayrıca SAT'da prozon fenomeni de (düşük dilüsyonda antikor fazlalığı veya nonspesifik serum faktörleri nedeniyle aglütinasyonun inhibe olması) gözlenebilir.

Moleküler testler; polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) insan brusellozunun doğru ve hızlı tanısı için umut verici bir testtir. PZR kanda veya herhangi bir vücut sıvısında uygulanabilir.⁴ Ancak PZR temelli laboratuvar testleri rutin tanı metodu olarak henüz kullanılmamaktadır. Çünkü yöntem için standardizasyon metodlarına, alt yapıya, ekipmana, uzmana ve sonuçların klinik öneminin daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır.³² Brusella identifikasyonu için birçok moleküler test mevcuttur (gen ve tür düzeyinde). Ancak bunlar henüz araştırma amaçlı kullanılmaktadırlar.

Görüntüleme: Omurga semptomu olan hastalardan magnetik rezonans (MR) görüntüleme istenmelidir. Fokal enfeksiyon şüphesi olan olgularda düz radyografi, kemik sintigrafisi, CT ve eklem sonografisi istenebilir. Kronik hepatosplenik brusellozda lokalize kar tanesi kalifikasyonlar tek spesifik radyolojik bulgu olarak saptanabilir.

AYIRICI TANI

Brusellozun ayırıcı tanısında öncelikle düşünülmesi gereken enfeksiyon hastalıkları; tüberküloz, sifiliz, enfeksiyöz mononükleoz, sepsis, tifo, kala azar ve sıtmadır. Enfeksiyon dışı hastalıklar ise; sarkoidoz, lenfomalar, lösemiler, hepatoma ve romatolojik hastalıklardır. Bruselloz bildirimi zorunlu A grubu hastalıklar arasında yer almaktadır. Bildirim ve sürveyans “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”ne göre yapılmalıdır.

TEDAVİ

Tedavinin amacı hastalığın kontrolünü sağlayarak, komplikasyonları, relapsı ve sekelleri önlemektir. Bruselloz tedavisinde asidik intrasellüler ortamda aktivite gösteren antibiyotikler kullanılmalıdır. Tek antibiyotik kullanımı önerilmez, en az iki antibiyotiğin kombine kullanılması gerekmektedir. Ayrıca tedavi süresinin de bu hastalıkta uzun olması kuraldır.³³

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Primer tedavi: Komplike olmamış brusellozda erişkinler için iki önemli rejim vardır (Tablo 3).³⁴ Gentamisin, streptomisin yerine kullanılabilirliği belirtilmektedir. Gentamisin için optimal kullanım süresi belli olmamakla birlikte 5-14 gün süreyle, 5 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir.³⁵ Doksisisiklin + streptomisin kombinasyonunun altın standart olduğu kabul edilir. Ancak ucuz ve güvenli olduğu için birçok hekim doksisisiklin+ rifampin kombinasyonunu tercih etmektedir.³³

TABLO 3: Komplike olmamış brusellozda primer tedavi seçenekleri.

Önerilen rejim	Doz	Tedavi süresi
Doksisisiklin	2 x 100 mg/gün ağızdan	6 hafta
+	+	
Streptomisin	1 g/gün IM	İlk 14-21 gün
Doksisisiklin	2 x 100 mg/gün ağızdan	6 hafta
+	+	+
Rifampin	600-900 mg/gün ağızdan	6 hafta

Alternatif tedaviler: Florokinolonlar (siprofloksasin 500 mg 2x1 veya ofloksasin 200 mg 2x1) brusella bakterisine in vitro iyi aktivite gösterir. Doksisisiklin veya rifampinle kombine edilerek kullanılabilirler. Ancak ilk basamak tedavi için kullanılmaları uygun değildir.³⁷ Florokinolonlar ilaç direnci saptandığı durumlarda, antimikrobiyal toksisite geliştiğinde ve bazı relaps vakalarında faydalı olabilirler.³⁶ Bazı çalışmalarda üçlü ilaç kombinasyonunun, ikili tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SMX) günde iki kere 80/400 mg dozunda üçüncü ilaç olarak fokal brusellozlu kompleks olgular, relaps veya refrakter hastalığı olanlarda kullanılabilir.³³

FOKAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Spondilit, nörobruselloz, endokardit ve lokalize süpüratif lezyonlarda genellikle daha uzun süreli kombinasyon tedavileri (en az 12 hafta) önerilir. Lokalize enfeksiyonların diğer formları ise komplike olmamış bruselloz gibi tedavi edilirler.

Spondilit: En az 12 hafta süreyle, ikili antibiyotik kombinasyonu önerilir.^{23,33,37} Brusella spondilitli hastalar doksisisiklin + streptomisin tedavisine, doksisisiklin+ rifampin kombinasyonundan daha iyi yanıt vermektedirler. Alternatif olarak, siprofloksasin+ rifampin en az 12 hafta süreyle önerilir.³⁷ Spinal instabilite durumunda, nörolojik durumun devam etmesi veya ilerleme göstermesi, vertebral kollaps gelişmesi veya lokalize apse varlığında cerrahi gerekebilir.

Nörobruselloz: Çoğu uzman kan beyin bariyerini geçebilen iki veya üç ilacın kombinasyonunun nörobrusellozda kullanılması önerilir. Bu tedavi, doksisisiklin + rifampin + seftriakson veya doksisisiklin + rifampin + TMP/SMX kombinasyonu şeklindedir.³⁸ Seftriakson temelli rejimlerde başarı oranı daha yüksektir ve tedavi süresi daha kısa olabilmektedir. Önerilen, tedavi süresinin uzun (aylarca) tutulmasıdır ve klinik semptom ve bul-

gular temelinde bireyselleştirilmesidir. Genellikle beyin omurilik sıvısı (BOS) parametreleri normale dönüncüye kadar tedaviye devam edilmelidir.³⁸ Kortikosteroidlerin rolü kesin değildir ve rutin tedavinin bir parçası değildir. Steroidlerin kullanımı irit, papil ödem, miyelopati, polinöropati ve/veya kranial sinir paralizisi olan komplike nörobruselloz durumunda uygun olabilir.

Endokardit: Nadir gözlenir, fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Az sayıda hastada sadece antimikrobiyallerle başarılı tedavi sonuçları bildirilmiş olsa da brusella endokarditli birçok hastada kür için cerrahi ve antibiyotik tedavisinin beraber uygulanması gerekir. Antibiyotikler kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır. En iyi kombinasyon hakkında fikir birliği yoktur. Fakat bir aminoglikozidle kombine edilen tedavi rejimlerinde mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir.³⁹ Genellikle klinik deneyimler temelinde bir aminoglikozid+doksisisiklin + rifampin şeklinde öneriler olsa da bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Brusella endokarditinde optimal tedavi süresi bilinmemektedir ama deneyimler altı hafta-altı ay arasında (ortalama üç ay kadar) değişmektedir. Kapak değişimini izleyen dönemde antibiyotik tedavi süresinin de ne kadar olması gerektiği bilinmemektedir. Tedaviyi kesme kararı klinik gözlemler ile bireye özgü yapılmalıdır.

Relaps: Semptomların tekrarı durumunda fokal bir enfeksiyon odağı için hemen değerlendirmeler yapılmalıdır. Antimikrobiyal duyarlılık herhangi bir kültür izolatına yapılsa da, genellikle brusella bakterisinde direnç nadirdir. Relaps olgularının çoğu standart rejimin tekrarı ile başarılı şekilde tedavi edilir.^{4,21} İkinci ve üçüncü relaps olursa alternatif bir rejime hemen geçilmelidir.

Gebeler: Gebelerde brusellozun tedavisi bu konudaki sınırlı verilerden dolayı sıkıntılı bir konudur. Rifampin (900 mg/günde bir kez)±TMP/SMX altı hafta süreyle önerilir. Doğum öncesi son haftada TMP/SMX kernikterus gelişimi ile ilişkili olduğundan mümkünse kullanılmamalıdır.

Çocuklarda tedavi: Amerikan Pediatri akademisi (AAP) osteortiküler tutulumu, endokarditi, nörobruselloz olmayan çocukların tedavisini,⁴⁰

Sekiz yaş altında TMP/SMX + rifampin kombinasyonunu 4-6 hafta süreyle, ≥8 yaş oral tetrasiklin (doksisisiklin veya tetrasiklin) + rifampin altı hafta önermektedir.

Osteoartiküler hastalığı olanlar, nörobruselloz veya endokarditi olanlar en az altı hafta (hayatı tehdit eden

enfeksiyonda altı aya kadar) tedavi edilmelidirler. Önerilen tedavi şeması:

Sekiz yaş altında oral TMP/SMX en az 6 hafta + parenteral bir aminoglikozid (gentamisin veya streptomisin) ilk 14 gün, ≥8 yaş oral tetrasiklin (doksisisiklin veya tetrasiklin) en az altı hafta + parenteral bir aminoglikozid (gentamisin veya streptomisin) ilk 14 gün verilmelidir. Relaps riskini önlemek için rifampin bu kombinasyonlara eklenebilir.

MARUZİYET SONRASI PROFİLAKSİ

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yüksek maruziyet riski, temel serolojik testler ve maruziyet sonrası profilaksiyi gerektirir. Doksisisiklin 100 mg 2x1 +rifampin 600 mg/gün üç hafta süreyle veya *B. abortus* RB51 suşuna maruziyet varsa bu suş rifampine dirençli olduğundan sadece doksisisiklinle profilaksi yapılmalıdır. TMP/SMX (160 mg/800 mg), doksisisiklin kontrendike ise kullanılabilir. Takip 2, 6 ve 24. haftalarda aglütinasyon testleri ile yapılmalıdır. Ateşli hastalığı olan bütün personel için maruziyetten altı ay sonrasına kadar aktif süreyans yapılmalıdır.⁴¹ Brusella aşısı kazalarının yönetimi ise tam antibiyotik tedavisi ve serolojik testlerin düzenlenmesini gerektirir.

HASTALIĞIN ÖNLENMESİ

Bruselloz, çiftlik hayvanlarının aşılınması, meslek gruplarında hijyenik önlemlerin alınması, enfekte hayvanların imhası ve gıda ürünlerinin gerekli işlemlerden geçirilmesi ile önlenir. Aşısı sığırlar (*B. abortus* suş 19 ve RB51), koyun ve keçiler için (*B. melitensis* Rev-1) mevcuttur. Ancak etkili olması için aşısı programının tam uygulanması gerekmektedir. Bunlar canlı attenüe aşılardır ve hazırlık aşamasında insanlara bulaşınca hastalık nedeni olabilirler. Mezbahane çalışanlarını korumak için kesim alanları ayrılmalı, enfekte olduğu bilinen hayvanlar için ayrı kesim odaları kullanılmalı, koruyucu giysiler giyilmeli, dezenfektanlar kullanılmalı ve hava sirkülasyonu kontrol edilmelidir. Süt pastörizasyonu da insanlara geçişi önlemede çok önemlidir. Her yerde sütün pastörize edilme olanağı olmayabilir. Bu durumda süt en az 80-85°C'nin üstünde birkaç dakika ısıtılmalı veya kaynatılmalıdır. Süt ürünlerinin de kaynatılmış veya pastörize edilmiş süttten yapılması sağlanmalıdır. İnsan brusellozunun önlenmesi için henüz bir aşısı mevcut değildir. Hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılması gelecekte olası aşısı hedeflerinin saptanmasını sağlayabilecektir.⁴

KAYNAKLAR

- Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat* 2009;48(1):41-6.
- Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Brucella as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci* 2006;63(19-20):2229-36.
- Wright SG. Brucellosis. In: Strickland GT, ed. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.416.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352(22):2325-36.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human exposures to marine Brucella isolated from a harbor porpoise - Maine, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(25):461-3.
- Pappas G. The changing Brucella ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 1:S8-11.
- Moreno E, Cloeckeaert A, Moriyón I. Brucella evolution and taxonomy. *Vet Microbiol* 2002;90(1-4):209-27.
- Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis* 2003;7(3):173-82.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6(2):91-9.
- Nicoletti P. Brucellosis: past, present and future. *Prilozi* 2010;31(1):21-32.
- TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Zoonotik hastalıklar hizmet içi eğitim modülü. Ankara 2011; Sağlık Bakanlığı yayın no:799:32-52.
- Yamazhan T. Brucellosis epidemiology. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2012;5(1):11-4.
- Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappuccinelli P. Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2000;38(5):2005-6.
- Harding AL, Byers KB. Epidemiology of laboratory-associated infections. In: Fleming DO, Hunt DL, eds. *Biological safety: principles and practices*. 3rd ed. ASM Press, Washington, DC; 2000. p.35.
- Gorvel JP, Moreno E. Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Vet Microbiol* 2002;90(1-4):281-97.
- Dornand J, Gross A, Lafont V, Liautard J, Oliaro J, Liautard JP. The innate immune response against Brucella in humans. *Vet Microbiol* 2002;90(1-4):383-94.
- Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP. Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Curr Opin Microbiol* 2005;8(1):60-6.
- Skendros P, Pappas G, Boura P. Cell-mediated immunity in human brucellosis. *Microbes Infect* 2011;13(2):134-42.
- Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis—a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab* 2003;49(11-12):577-89.
- Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, Yildiz O, Kayabas U. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002;32:485-93.
- Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J* 2004;45(6):727-33.
- Geyik MF, Gür A, Nas K, Cevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly* 2002;132(7-8):98-105.
- Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermúdez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuño MI, et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):426-33.
- Mantur BG, Biradar MS, Bidri RC, Mulimani MS, Veerappa, Kariholu P, et al. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 7):897-903.
- Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Llluncor M, Otero L, Paris M, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1338-45.
- Ariza J, Servitje O, Pallarés R, Fernández Vialdrich P, Rufi G, Peyri J, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989;125(3):380-3.
- Mantecón Mde L, Gutiérrez MP, Zarzosa Mdel P, Fernández-Lago L, Colmenero Jde D, Vizaína N, et al. Influence of brucellosis history on serological diagnosis and evolution of patients with acute brucellosis. *J Infect* 2008;57(5):397-403.
- Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of conventional castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2004;42(9):4327-8.
- Gazapo E, Gonzalez Lahoz J, Subiza JL, Baquero M, Gil J, de la Concha EG. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989;159(2):219-25.
- Bosilkovski M, Katerina S, Zaklina S, Ivan V. The role of Brucellacapt test for follow-up patients with brucellosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2010;33(5):435-42.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Yilmaz M, Kurt C, et al. The sensitivity and specificity of Brucella agglutination tests. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46(4):241-3.
- Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, García-Ordoñez MA, Cárdenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):144-8.
- Pappas G, Papadimitriou P, Christou L, Akritidis N. Future trends in human brucellosis treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(10):1141-9.
- Joint Food and Agriculture Organization (FAO), World Health Organization (WHO). *FAO-WHO expert committee on brucellosis (Sixth report)*. WHO technical report series, no 740. Geneva: World Health Organization; 1986. p.56-7.
- Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1075-80.
- Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):22-33.
- Alp E, Doganay M. Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. *Int J Infect Dis* 2008;12(6):573-7.
- Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):983-90.
- Koruk ST, Erdem H, Koruk I, Erbay A, Tezer-Tekce Y, Erbay AR, et al. Management of Brucella endocarditis: results of the Gulhane study. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(2):145-50.
- American Academy of Pediatrics. *Brucellosis*. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL; 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(2):39-42.