



Brusellozis

Brucellosis

Ömer Evirgen*, Vicdan Köksaldı Motor

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 30 / 09 / 2011

Kabul tarihi : 22 / 01 / 2012

* Yazışma Adresi:

Ömer Evirgen
Mustafa Kemal Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Hatay, Türkiye
e-posta: omerevirgen@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Brucella
İnsanlar
Hayvanlar
Zoonoz
Epidemiyoloji
Bulaşma
Tanı
Tedavi

Keywords:

Brucella
Humans
Animals
Zoonoses
Epidemiology
Transmission
Diagnosis
Therapy

ÖZET

İnsan brusellozu hala dünyanın birçok bölgesinde ve ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Ülkemizde özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu'daki bazı illerimizde yoğunluk dikkati çekmektedir. Hastalığın tanısı için kısa sürede sonuç almayı sağlayacak yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Kronik bruselloz ve komplikasyonlarının doğru tanısı, takibi ve tedavisi önemlidir. En önemlisi ise hastalığın insanlara bulaşmasında primer rolü olan süt ve süt ürünlerinin denetimi ve kalite kontrolü ile tüketicilere güvenli ve sağlıklı olarak ulaştırılmasıdır.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S149-S154

ABSTRACT

Human brucellosis is still endemic in our country and many regions of the world. Intensity of the disease is remarkable, especially in some provinces in the southeastern and eastern parts of Anatolia. New rapid diagnostic methods are required to take the result as soon as possible. The accurate diagnosis of chronic brucellosis and its complications, monitoring, and treatment are important. Most importantly, inspection and quality control of the milk and the milk products should be performed as trustworthy and healthy, since they have primary role in transmission of the disease.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S149-S154

1. Giriş

Bruselloz (Malta humması) ilk defa 1861'de Malta adasındaki İngiliz askerlerinde tanımlanmıştır. Özellikle Latin Amerika, Orta Doğu, İspanya, Afrika'nın bazı bölgelerinde ve Batı Asya'da hala endemik olarak görülmektedir. Ancak insan brusellozuna son zamanlarda bilimsel ilgi tekrar artmıştır. Bu ise dünyanın pek çok bölgesinde hastalığın görülme sıklığının artışı, seyahat ilişkili morbiditesinin fazla

olması ve biyoterörist ajan olarak değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır (Greenfield ve ark., 2002; Memish ve Balkhy, 2004). Tüm dünyada her yıl 500000 yeni bruselloz vakası bildirilmektedir (Pappas ve ark., 2006). Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı istatistik verilerine göre yılda 10810 yeni vaka (morbidite hızı 16,43/100000) bildirilirken, bruselloz nedeniyle ölüm 0-3 (mortalite hızı 0-0,05/1000000) arasında değişmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hiz-

metleri Genel Müdürlüğü, 2006). Toplam 147.391 bruselloz olgusunun mekansal analizlerinin yapıldığı bir çalışmaya göre Türkiye'nin güneydoğusuna doğru bir trend görülürken, özellikle 9 ilde (Diyarbakır, Mardin, Şırnak, Siirt, Batman, Bitlis, Muş, Van ve Hakkari) bruselloz olgularında bir kümeleme olduğu saptanmıştır. Bu durumun bölgelerdeki çiftlik hayvanlarının (sığır, koyun, keçi de dahil olmak üzere) sayısı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (Demirel ve ark., 2009).

2. Etiyoloji

Brusella türleri insan fagositik hücreleri içinde çoğalabilen, fakültatif intraselüler, küçük, gram negatif, hareketsiz, spor oluşturmayan kokobasillerdir. Tüm suşları katalaz pozitifdir, ancak oksidaz ve üreaz aktivitesi ve H₂S üretimi değişkendir. Optimal üreme ısısı 37°C olmakla birlikte 20-40°C'de üreyebilirler. İnsanlarda patojen olarak bildirilen türler genellikle *Brucella melitensis* ve *Brucella abortus* olmaktadır (Doğanay ve Meşe, 2008; Young, 2010). Brusella bakterileri toprakta 10 hafta, sıvı gübrede 2 yıl, keçi peynirinde 4-8°C'de 180 gün, içme suyunda 60 gün, süt içinde 17 gün, tereyağında 142 gün ve dondurmada 1 aya kadar canlı kalabilirler. Isı, iyonize radyasyon ve sık kullanılan dezenfektanlara oldukça duyarlıdır ve pastörizasyon işlemine dayanıksızdır (Gotuzzo ve Carrillo, 2004; Mamikoğlu, 2004).

3. Patogenez

Mikroorganizma hastaya kontamine gıdalarla, inhalasyonla, konjonktiva veya cilt yaralanması sonucu bulaşabilir. Brusellozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde primer bulaş yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri iken gelişmiş ülkelerde mesleki maruziyet ön plana çıkmaktadır (Buzgan ve ark., 2010; Young, 2010). Vücuda giren mikroorganizma retikuloendotelial sisteme (karaciğer, dalak, kemik iliği, lenf bezleri) yerleşir. Brusellanın hücreye girişi ve intraselüler öldürmeden ve konakçı savunma sisteminden kaçması hala araştırma konusudur. Klasik virülans faktörleri olan toksinler, fimbria ve kapsül yapısı bu patojeniteyi açıklamamaktadır. Sinyalizasyon, gen regülasyonu ve membranlar arası transporttan sorumlu proteinleri ve bakteriyi düz lipopolisakaritler (S-LPS) çevrelemektedir (Lapaque ve ark., 2005; Young, 2010). Araştırmalara göre düz, nonendotoksik lipopolisakaritler hücreye girişte rol alır, immün cevabın gelişimine engel olur ve patojeni immün sistemin öldürücü etkisinden korurlar. Ayrıca akut ve kronik brusellozlu hastaların enfekte hücrelerinde apoptozise karşı bir direnç gösterilmiştir (Tolomeo ve ark., 2003).

İnsanlarda enfekte makrofajlar vücutta spesifik bölgelerde (dalak, beyin, kalp, kemikler) lokalize olarak endokardit, artrit, menenjit ve osteomyelite neden olurlar. Evcil hayvanlarda (koyun, keçi, sığır, domuz) ise dişilerde düşüklere, erkeklerde orşite neden olurlar (Doğanay ve Meşe, 2008). Brusella türleri ile enfeksiyonda hem hücresel hem de humoral immün sistem rol alır. Esas olarak iyileşme hücresel immün cevaba bağlı olur. Brusella enfeksiyonunda ilk olarak IgM antikorları yükselir. İkinci haftadan itibaren IgG antikorlarında artış gözlenir. Tedavi sonrası IgG ve IgM antikor düzeyleri düşmeye başlar. IgM düşük düzeylerde aylar ve yıllarca pozitif kalabilir. IgG antikor düzeyinin yüksek titrede 6 ay veya daha fazla pozitif kalması kronikleşme veya relaps anlamına gelmektedir (Doğanay ve Meşe, 2008;

Young, 2010). Konağın immün sistemi ve bakteri yükü bulaş yolunda önemlidir. Düşük mide pH'sı *Brucella abortus* ile olan enfeksiyonlardan korunmada *Brucella melitensis*'e göre daha etkilidir. H₂ reseptör blokerleri ve antiasit kullanılması besin kaynaklı enfeksiyon gelişimini artırmaktadır (Doğanay ve Meşe, 2008; Young, 2010).

4. Klinik tanı

Brusella hastalığının semptomları genellikle nonspesifiktir (ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, baş ve bel ağrısı gibi) ve birçok hastalığı taklit edebilmektedir. Semptom ve bulgular hastalığın evresi, organ ve sistemlerin tutulumu ile ilişkilidir. Çoğunlukla santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal, hepatobiliyer, genitoüriner, kas-iskelet ve kardiyovasküler sistem tutulumları bildirilmiştir. Brusellozun çok çeşitli klinik görünümü olabildiğinden, hastalığın tanısında dikkat edilmesi gereken en önemli şey ayrıntılı hikaye ve epidemiyolojik bilginin alınmasıdır. Hastanın çiğ süt ve süt ürünleri tüketiyor olması veya enfekte hayvanlarla temasının olması önemlidir (Almuneef ve ark., 2004; Franco ve ark., 2007; Young, 2010).

Bruselloz akut, subakut, kronik ve relaps (nüks) olmak üzere dört farklı klinik formda görülebilir. Akut bruselloz vakaları tipik olarak titreme, ateş, halsizlik, terleme, kilo kaybı ve sırt ağrısı ile başvurlar. Subakut formu akut formu ile karşılaştırıldığında belirtilerin şiddeti daha az olmakla birlikte, çok çeşitli klinik görünüm gösterebilmektedir. Kronik formunda ise hastalar genellikle halsizlik, sinirlilik, duygusal labilite, depresyon ve yaygın kas-iskelet ağrısından muzdariptir. Hastaların %5-15'inde uygun tedavi verilmesine rağmen tekrarlayabilir. Genellikle tedavi bittikten sonraki 3-6 aylık dönemde relaps meydana gelir. Relaps ve reinfeksiyonun ayırt edilmesi güçtür ve oluşan antikorların koruyuculuğu yoktur (Gotuzzo ve Carrillo, 2004; Mamikoğlu, 2004; Buzgan ve ark., 2010). Yapılan bir çok çalışmaya göre ateş, artralji ve terleme en sık görülen semptomlardır. Klinik bulgulara bakıldığında ise en sık görülenler ateş, splenomegali ve hepatomegalidir (Memish ve ark., 2000; Kokoglu ve ark., 2006; Mantur ve ark., 2006). Bizim 1028 bruselloz vakasını değerlendirdiğimiz bir çalışmada vakaların %61,6'sı akut, %21,6'sı subakut ve %13,6'sı kronik bruselloz olarak tespit edildi. Artralji (%73,7), ateş (%72,2), halsizlik (%71,2), terleme (%64,8), iştahsızlık (%49) en sık görülen semptomlar iken ateş (%28,8), hepatomegali (%30,9), splenomegali (%24,8) ve osteoartiküler tutulum (%25,3) ise en sık görülen bulgularıdır. Hastaların semptom ve bulguları Tablo 1'de görülmektedir (Buzgan ve ark., 2010).

5. Komplikasyonlar

Brusella enfeksiyonu vücuttaki herhangi bir organ veya dokuyu tutabilir. Organ tutulumları fokal tutulum ya da komplikasyon olarak nitelenir. En çok tutulan sistemler lokomotor, gastrointestinal, genitoüriner, hematolojik, kardiyovasküler, respiratuvar ve santral sinir sistemidir. Fokal tutulum oranları değişik çalışmalarda %27,7 ile %43,2 arasında bildirilmiştir (Aygen ve ark., 2002; Örmen ve ark., 2004; Yüce ve ark., 2006; Buzgan ve ark., 2010). Retikuloendotelial sistemin en büyük organı karaciğerdir ve hemen tüm bruselloz hastalarında etkilenir. Bruselloz tipik olarak granülatöz hepatite neden olur. Transaminaz düzeyleri normal ya da hafif artmıştır. Alkalen fosfataz

Tablo 1. Brusellozda semptom ve bulgular: 1028 olgunun değerlendirilmesi (Buzgan ve ark., 2010)

	Hasta sayısı	%
Semptomlar		
Artralji	758	73,7
Ateş	742	72,2
Halsizlik	732	71,2
Terleme	666	64,8
İştahsızlık	504	49
Kilo kaybı	436	42,4
Myalji	371	36,1
Üşüme-titreme	348	33,9
Bulantı-kusma	256	24,9
Bel ağrısı	217	21,1
Baş ağrısı	148	14,4
Sırt ağrısı	70	6,8
Karın ağrısı	69	6,7
Testis ağrısı	35	3,4
Bulgular		
Hepatomegali	318	30,9
Ateş	296	28,8
Osteoartiküler tutulum	260	25,3
Splenomegali	255	24,8
Santral sinir sistemi tutulumu	51	5,0
Genitouriner sistem tutulumu	38	3,7
Lenfadenopati	25	2,4
Deri lezyonu	25	2,4
Kardiyovasküler sistem tutulumu	7	0,7
Peritonit	5	0,5

düzeyinde önemli bir artış gözlenebilir (Gotuzzo ve Carrillo, 2004; Young, 2010).

Karaciğer enzimlerindeki her artış hepatik tutulum olarak değerlendirilmemelidir. Hepatik tutulum literatürde yaklaşık olarak %2-3 olarak bildirilmektedir (Gur ve ark., 2003; Ertek ve ark., 2006; Buzgan ve ark., 2010). Oysa karaciğer enzimlerinde artış %24,8-53 arasında değişmektedir ve tedavi sonunda enzim düzeylerinin düzeldiği gösterilmiştir (La Spada ve ark., 2008; Buzgan ve ark., 2010).

Osteoartiküler tutulum oranları %10-80 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak artrit, spondilit, sakroileit, osteomyelit, tenosnovit ve bursit görülebilirken en sık tutulum şekli sakroileit ve spondilit'tir (Doğanay ve Meşe, 2008; Young, 2010). 1028 bruselloz olgusunun değerlendirildiği çalışmamıza göre osteoartiküler tutulum olan hastaların %21,8'i akut, %34,7'si subakut, %25,7'si kronik ve %27,3'ü ise relaps brusellozdu (Buzgan ve ark., 2010). Türkiye kaynaklı yayınlara baktığımızda osteoartiküler tutulum Akdeniz bölgesinde %36,5-43 (Taşova ve ark., 1999; Aydın ve ark., 2005), Orta Anadolu bölgesinden yapılan bir çalışmada %46,5 (Turan ve ark., 2011), Güneydoğu Anadolu bölgesinde %69 (Gur ve ark., 2003), Erzurum'dan yapılan bir çalışmada ise %68,1 (Ertek ve ark., 2006) iken, Van'da bu oran %21,8 olarak bildirilmiştir (Buzgan ve ark., 2010).

Bruselloza bağlı spondilit çoğunlukla lumbal bölgeyi tutarken nadiren servikal bölgeyi de tutmaktadır ve bu nedenle

tanı ve tedavisi zordur. Tanı gecikirse cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir (Bodur ve ark., 2004; Turunc ve ark., 2007; Evirgen ve ark., 2010). Akut bruselloz olgularında anemi ve lökopeni sık gelişen hematolojik komplikasyonlardır. Bununla birlikte özellikle brusellozun endemik olduğu bölgelerde derin trombositopeni, pansitopeni, akut hemoliz ve yaygın damar içi pıhtılaşması gibi durumlarda ayırıcı tanıda akut bruselloz akılda bulundurulmalıdır. Hematolojik bozukluklar genellikle orta şiddettedir ve tedavi ile düzelirler (Dilek ve ark., 2008; Young, 2010).

Nörobruselloz, brusellozlu hastalarda %5'den az görülür, sıklıkla da menenjit veya meningoensefalit şeklinde ortaya çıkar (Young, 2010). Van'da yapılan bir çalışmada bu oran %5,6 olarak bildirilmiştir (Buzgan ve ark., 2010). Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları genellikle diğer kronik menenjitlerle benzerdir. Lenfositik pleositoz, protein artışı ve glikoz düzeyinde hafif düşme vardır. Tanıda BOS kültürü ve BOS'da spesifik antikorların tesbiti yararlıdır (Gotuzzo ve Carrillo, 2004). Çocukluk çağında ise nörobruselloz nadiren bildirilmektedir. Bir çalışmada eksternal ventriküler şant ve medikal tedaviye iyi cevap veren, kominikan hidrosefali ile seyreden nörobruselloz olgusu bildirilmiştir. Erken tanı ve tedavi ile iyi sonuç alınabilmektedir (Altas ve ark., 2010). Brusellozda ürogenital tutulum genellikle %2-10 arasındadır ve en sık tek taraflı epididimo-orşit şeklinde ortaya çıkar. Klinik tablo genellikle akut (%3,8) veya subakut (%4,5) seyirli-dir, ancak kronik (%0,7) olgular da olabilir (Buzgan ve ark., 2010; Young, 2010). Böbrek tutulumu nadir görülmektedir ve sadece glomerülonefrit ve tübülointerstisyel nefrit yaptığına dair bazı vaka bildirimleri vardır (Young, 2010). Kardiyovasküler tutulum epidemiyolojik çalışmalarda %1-2,3 olarak bildirilmektedir. Endokardit ise en sık görülen kardiyovasküler tutulum şeklidir ve %2'den az bildirilmektedir (Colmenero ve ark., 1996; Akdeniz ve ark., 1998; Gur ve ark., 2003; Ertek ve ark., 2006; Buzgan ve ark., 2010).

Bruselloz hastalarının %5'inden azı eritem, papül, peteşi, ürtiker, impetigo, eritema nodozum, subkutanöz abse ve kutanöz vaskülit ile başvurur. Cilt tutulumu %0,7-17 arasında bildirilmektedir (Akdeniz ve ark., 1998; Gur ve ark., 2003; Ertek ve ark., 2006; Gül ve ark., 2007).

Hamilelerde brusellozis

Brusellozun hamilelikte abortusa neden olup olmadığı çoğunlukla merak konusu olmuştur. Bu konuda Khan ve ark. (2001) yaptıkları çalışmaya göre hamilelerde bruselloz tanısı konduktan sonra tedaviye hızla başlandığında abortusa karşı güçlü bir koruyucu etki gözlenmektedir. Ancak düşük eğitim seviyesi ve yoksul hastalarda ayaktan takipte tedaviye uyumun da düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle Kurdoğlu ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada sadece hospitalize edilerek tedavi edilen hastaları değerlendirmişler. Spontan abortus %24,14, intrauterin fetal ölüm %3,45 ve erken doğum oranını %6,9 olarak bildirmişler ve gebelikte serum aglütinasyon titresi, brusella tipi ve hastanede yatışla ilişkili olmaksızın brusellozun tek başına spontan abortus insidansında artışla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Gotuzzo ve Carrillo, 2004).

6. Laboratuvar tanı

Kan kültürü bütün bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi brusellozda da altın standarttır. Ruiz-Castaneda yöntemi

brusellozun izolasyonu için geleneksel yöntemdir ve izolasyon zamanı 7-21 gündür (Castaneda, 1947; Yagupsky, 1999). Günümüzde duyarlılığı yüksek ve izolasyon zamanı daha kısa (2-4 gün) olduğu için otomatize kan kültür sistemlerinde çoğunlukla "Lizis santrifügasyon yöntemi" kullanılmaktadır (Bannatyne ve ark., 1997; Mantur ve Mangalgi, 2004). Kemik iliği kültürü ise duyarlılığı en yüksek ve hızlı izolasyon sağlayan (4-7 gün) bir yöntemdir. Daha önce antibiyotik kullanan hastalarda kan kültürüne göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (Deepak ve ark., 2003).

Bakterinin izole edilemediği durumlarda tanı serolojik olarak konur. Serolojik tanı için bir çok yöntem geliştirilmiştir.

Rose Bengal testi; sensitivitesi çok yüksek, yalancı negatifliği nadir bir testtir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılmaktadır. Özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde yanlış pozitif sonuç verebildiğinden standart tüp aglutinasyon testi (SAT) ile doğrulanması gerekmektedir (Dabdoob ve Abdulla, 2000). Bu aglutinasyon testleri bakterinin S-LPS'lerine karşı oluşan antikorların tesbitini amaçlamaktadır. Brusella S-LPS'leri *Escherichia coli* O116 ve O157, *Franciella tularensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* ve *Yersinia enterocolitica* O9 ile serolojik testlerde çapraz reaksiyona neden olabilirler (Nielsen ve ark., 2004).

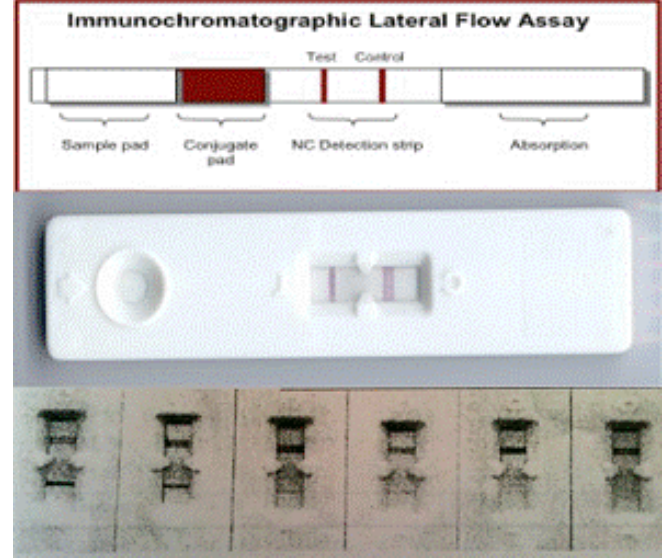
Standart tüp aglutinasyon testi; tanı için en yaygın kullanılan testtir. Tanı için 1/160 ve üzeri veya titrede dört kat artış anlamlıdır. Bu test ile total antikorlar tespit edilmektedir (Doğanay ve Meşe, 2008; Young, 2010). 2-merkaptetanol testi; ise IgM antikorlarının aglutinasyonunu engelleyip IgG antikorları ile oluşan aglutinasyonu tespit etmeyi amaçlar. Standart tüp aglutinasyon testinde yanlış sonuçlara neden olabilen blokan antikorları ve prezon fenomenini (hasta serumunda antikor fazlalığı nedeniyle düşük sulandırılarda aglutinasyonun görülmemesi olarak tanımlanır) ortadan kaldırarak aglutinasyon testinin duyarlılığını artıran Coombs (anti-insan globulin) testi tanıda kullanılmaktadır (Alışkan, 2008).

Brusella capt testi; standart tüp aglutinasyonu ve Coombs anti-brusella testini bir arada yapmakta ve brusellaya karşı oluşan total antikorlar tespit edilmektedir (Orduna ve ark., 2000).

ELISA testi; duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü aglutinasyon testlerinden daha düşük bir testtir. Ayrıca aglutinasyon yöntemlerine göre daha pahalı, donanım ve deneyim gerektiren testlerdir (Franco ve ark., 2007).

Lateral flow test; yeni geliştirilen, brusellaya özgül IgG ve IgM antikorlarını tespit eden immünokromatografik bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı %96 ve %100, özgüllüğü %96 ve %99 olarak bildirilmiştir (Smits ve ark., 2003; Irmak ve ark., 2004). Hızlı, kolay uygulanabilir ve ekipmana ihtiyaç göstermeyen bir yöntemdir. 5 µL serum örneği kullanılarak 10-15 dakika içinde sonuç alınabilmektedir. Test penceresindeki kırmızı renkli çizginin koyuluğuna göre 1+ ile 4+ arasında değişen değerler taktir edilir. Sonuçlar SAT ile doğru orantılıdır (Şek. 1). SAT ile yüksek oranda uyumlu, çalışılması kolay, hastanın akut, subakut veya kronik dönemin hangisinde bulunduğunu ortaya koyabilecek, bizim gibi hastalığın endemik olduğu ülkeler için alternatif bir test yöntemi olarak öne çıkmaktadır (Smits ve ark., 2003; Irmak ve ark., 2004).

Moleküler testler Polymerase Chain Reaction (PCR); özellikle serolojik testlerin tanıda yetersiz kaldığı nörobruselloz veya lokalize enfeksiyonlar gibi özel komplikasyonların tanısında faydalı olabilir. Kontaminasyon riski ve yüksek maliyeti nedeniyle rutin kullanıma uygun değildir (Franco ve ark., 2007)



Şek. 1. Lateral flow test

7. Tedavi

Komplikasyonsuz brusella tedavisinde tetrasiklin veya doksisisiklin, streptomisin veya gentamisin ile kombine edilmesi önerilmektedir. Primer alternatif tedavi olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün 1986 yılında, bruselloz tedavisi için önerdiği doksisisiklin (2 x 100 mg PO)+rifampisin (600-900 mg/gün PO) kombinasyonu uygulanabilir (Corbel, 2006). Buzgan ve arkadaşları doksisisiklin+rifampisin verilen hastalarda %4,2 relaps görürken, doksisisiklin+streptomisin verilen grupta %3,5 relaps saptamışlardır (Buzgan ve ark., 2010).

Tetrasiklinle kombine edilen streptomisin ve gentamisin karşılaştırıldığı iki çalışmada başarısızlık ve relaps oranları anlamlı olmamakla birlikte streptomisin grubunda daha yüksek bulunmuştur (Skalsky ve ark., 2008). Roushan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5 gün gentamisin +8 hafta doksisisiklin tedavisinin etkinliğinin 2 hafta streptomisin +45 gün doksisisiklin tedavisine üstün olmadığını belirtmişlerdir (Roushan ve ark., 2010). Sekonder alternatif tedavide ise trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ) ve kinolonların diğer ilaçlarla kombine edilerek uygulanması önerilmektedir (Corbel, 2006). Kinolon+rifampisin kombinasyonunun kinolon içermeyen farklı kombinasyonlarla karşılaştırıldığı değişik çalışmalarda tedavi başarısızlığı ve relaps kinolon grubunda daha sık bulunmuştur (Skalsky ve ark., 2008).

Brusella komplikasyonlarının tedavisinde doksisisiklin +streptomisinden oluşan standart tedaviye rifampisin veya TMP-SMZ gibi ilaçların eklenerek en az 8 hafta verilmesi önerilmektedir (Corbel, 2006). Buzgan ve arkadaşlarının çalışmasında doksisisiklin+rifampisin tedavisine seftriakson veya TMP-SMZ veya streptomisin eklenerek 12-24 hafta tedavi verilen 49 nörobrusellozlu hastanın takiplerinde relaps gözlenmemiştir. Osteoartiküler tutulumu olan hasta grubunda doksisisiklin+rifampisin verilen hastalarda

%11,4, doksisisiklin+streptomisin verilen grupta %7,3 relaps görülmüştür (Buzgan ve ark., 2010). Turan ve arkadaşları (2011), osteoartiküler tutulumu olan 94 hastada en az 3 ay süren ikili ve üçlü tedavi sonrasında %3,2 relaps görmüşler. Tedaviler arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Roushan ve arkadaşları (2009) brusellar epididimorşitte en etkili kombinasyonun doksisisiklin+streptomisin olduğunu belirtmektedir. TMP-SMZ+doksisisiklin, aminoglikozit alamayan kişilerde alternatif bir rejim olarak düşünülebilir.

Türkiye’de 94 brusella izolatının incelendiği in vitro bir çalışmada 2 izolat rifampisine karşı orta duyarlı olarak bulunmuştur (Sayan ve ark., 2012). Bu durum gelecekte brusella tedavisi için endişe verici gözükmektedir. Buna karşın brusella tedavisinde tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerin

kullanılması umut vericidir. Bayram ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tigesiklini rifampisin, TMP-SMZ ve streptomisinden daha etkili bulurken, doksisisiklin kadar etkili olmadığını belirtmişlerdir (Bayram ve ark., 2011).

Alışkan ve arkadaşları (2009), tigesiklinin gentamisin ve rifampisinle kombinasyonlarının brusella tedavisinde iyi bir seçim olduğunu belirtmektedir. Kronik brusellozda önerilen standart bir tedavi rejimi yoktur. Irmak ve arkadaşları (2003) klasik tedaviye eklenen levamisöl, yalnız klasik tedavi verilenlerle karşılaştırdıklarında oldukça etkili bulmuşlardır. Bruselladan korunmada temel hedef, mesleki maruziyeti ve kontamine gıdaların yenmesini önlemek olmalıdır (Corbel, 2006).

KAYNAKLAR

- Akdeniz, H., Irmak, H., Demiröz, A. P., 1998. Evaluation of brucellosis cases in Van region of Eastern Anatolia: A-3 year experience. *Nagoya Med. J.* 42, 101-110.
- Alışkan, H., 2008. Kültür ve serolojik yöntemlerin insan brusellozu tanısındaki değeri. *Mikrobiyol. Bul.* 42, 185-195.
- Aliskan, H., Can, F., Demirbilek, M., Colakoglu, S., Kilic, S. and Arslan, H., 2009. Determining in vitro synergistic activities of tigeccycline with several other antibiotics against *Brucella melitensis* using checkerboard and time-kill assays. *J. Chemother.* 21, 24-30.
- Almuneef, M. A., Memish, Z. A., Balkhy, H. H., Alotaibi, B., Algoda, S., Abbas, M. and Alsubaie, S., 2004. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. *Epidemiol. Infect.* 132, 533-540.
- Altas, M., Evirgen, O., Arica, V. and Tutanc, M., 2010. Pediatric neurobrucellosis associated with hydrocephalus. *J. Pediatr. Neurosci.* 5, 144-146.
- Aydin, M., Fuat Yapar, A., Savas, L., Reyhan, M., Pourbagher, A., Turunc, T. Y., Ziya Demiroglu, Y., Yologlu, N. A., Aktas, A., 2005. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. *Nucl. Med. Commun.* 26, 639-647.
- Aygen, B., Doğanay, M., Sümerkan, B., Yıldız, O., Kayabas, Ü., 2002. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: A retrospective evaluation of 480 patients. *Med. Mal. Infect.* 32, 485-493.
- Bannatyne, R. M., Jackson, M. C., Memish, Z., 1997. Rapid diagnosis of *Brucella* bacteremia by using the BACTEC 9240 system. *J. Clin. Microbiol.* 35, 2673-2674.
- Bayram, Y., Korkoca, H., Aypak, C., Parlak, M., Cıkman, A., Kilic, S., Berktaş, M., 2011. Antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates from various clinical specimens. *Int. J. Med. Sci.* 8, 198-202.
- Bodur, H., Erbay, A., Colpan, A., Akinci, E., 2004. Brucellar spondylitis. *Rheumatol. Int.* 24, 221-226.
- Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Irmak, H., Baran, A. I., Karsen, H., Evirgen, O., Akdeniz, H., 2010. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: A retrospective evaluation and review of the literature. *Int. J. Infect. Dis.* 14, 469-478.
- Castaneda, M. R., 1947. A practical method for routine blood cultures in brucellosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 64, 114.
- Colmenero, J. D., Reguera, J. M., Martos, F., Sanchez-De-Mora, D., Delgado, M., Causse, M., Martin-Farfan, A., Juarez, C., 1996. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine (Baltimore).* 75, 195-211.
- Corbel, M. J., 2006. Brucellosis in humans and animals. World Health Organization. Geneva.
- Dabdoob, W. A., Abdulla, Z. A., 2000. A panel of eight tests in the serodiagnosis and immunological evaluation of acute brucellosis. *East. Mediterr. Health J.* 6, 304-312.
- Deepak, S., Bronson, S. G., Sibi, Joseph, W., Thomas, M., 2003. *Brucella* isolated from bone marrow. *J. Assoc. Physicians India.* 51, 717-718.
- Demirel, R., Erdoğan, S., Sözen, M. A., 2009. Determination of high risk regions of human Brucellosis in Turkey using exploratory spatial Analysis. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 29, 25-35.
- Dilek, İ., Durmuş, A., Karahocagil, M. K., Akdeniz, H., Karsen, H., Baran, A. İ., Evirgen, Ö., 2008. Hematological complications in 787 cases of acute Brucellosis in Eastern Turkey. *Turk. J. Med. Sci.* 38, 421-424.
- Doğanay, M., Meşe, E. A., 2008. Bruselloz. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. A. W. Topçu, G. Söyletir and M. Doğanay. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 1, 897-909.
- Ertek, M., Yazgi, H., Kadanali, A., Özden, K., Taşyaran, M. A., 2006. Complications of *Brucella* infection among adults: An 18-year retrospective evaluation. *Turk. J. Med. Sci.* 36, 377-381.
- Evirgen, O., Altas, M., Davran, R., Motor, V. K., Onlen, Y., 2010. Brucellar spondylodiscitis in the cervical region. *Pak. J. Med. Sci.* 26, 720-723.
- Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., Smits, H. L., 2007. Human brucellosis. *Lancet Infect. Dis.* 7, 775-786.
- Gotuzzo, E. and Carrillo, C., 2004. *Brucella*. Infectious Diseases. S. L. Gorbach, J. G. Bartlett and N. R. Blacklow. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 1717-1724.
- Greenfield, R. A., Drevets, D. A., Machado, L. J., Voskuhl, G. W., Cornea, P., Bronze, M. S., 2002. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am. J. Med. Sci.* 323, 299-315.
- Gur, A., Geyik, M. F., Dikici, B., Nas, K., Cevik, R., Sarac, J., Hosoglu, S., 2003. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Y.M.J.* 44, 33-44.
- Gül, H. C., Coşkun, Ö., Turhan, V., Beşirbellioğlu, B. A., Bilgetürk, A., Erdem, H., Avcı, İ. Y., Görenek, L., Eyigün, C. P., 2007. Bruselloz: 140 Olgunun geriye dönük olarak irdelenmesi. *Kor Hek.* 6, 249-252.
- Irmak, H., Buzgan, T., Evirgen, O., Akdeniz, H., Demiroz, A. P., Abdoel, T. H., Smits, H. L., 2004. Use of the *Brucella* IgM and IgG flow assays in the serodiagnosis of human brucellosis in an area endemic for brucellosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 688-694.
- Irmak, H., Buzgan, T., Karahocagil, M. K., Evirgen, O., Akdeniz, H., Demiroz, A. P., 2003. The effect of levamisole combined with the classical

- treatment in chronic brucellosis. *Tohoku J. Exp. Med.* 201, 221-228.
- Khan, M. Y., Mah, M.W., Memish, Z. A., 2001. Brucellosis in pregnant women. *Clin. Infect. Dis.* 32, 1172-1177.
- Kokoglu, O. F., Hosoglu, S., Geyik, M. F., Ayaz, C., Akalin, S., Buyukbese, M. A., Cetinkaya, A., 2006. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Trop. Doct.* 36, 49-51.
- Kurdoglu, M., Adali, E., Kurdoglu, Z., Karahocagil, M. K., Kolusari, A., Yildizhan, R., Kucukaydin, Z., Sahin, H. G., Kamaci, M., Akdeniz, H., 2010. Brucellosis in pregnancy: A 6-year clinical analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 281, 201-206.
- La Spada, E., Micalizzi, A., La Spada, M., Quartarano, P., Nugara, G., Soresi, M., Affronti, M., Montalto, G., 2008. [Abnormal liver function in brucellosis]. *Infez Med.* 16, 148-153.
- Lapaque, N., Moriyon, I., Moreno, E., Gorvel, J. P., 2005. Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Curr. Opin. Microbiol.* 8, 60-66.
- Mamikoğlu, L., 2004. Bruselloz. Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları. S. Ulusoy, H. Leblebicioğlu, D. Arman. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 327-344.
- Mantur, B.G., Mangalgi, S.S., 2004. Evaluation of conventional castaneda and lysis centrifugation blood culture techniques for diagnosis of human brucellosis. *J. Clin. Microbiol.* 42, 4327-4328.
- Mantur, B. G., Biradar, M. S., Bidri, R. C., Mulimani, M. S., Veerappa, Kariholu, P., Patil, S. B., Mangalgi, S. S., 2006. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J. Med. Microbiol.* 55, 897-903.
- Memish, Z. A., Balkhy, H. H., 2004. Brucellosis and international travel. *J. Travel Med.* 11, 49-55.
- Memish, Z., Mah, M. W., Al Mahmoud, S., Al Shaalan, M., Khan, M. Y., 2000. Brucella bacteraemia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. *J. Infection.* 40, 59-63.
- Nielsen, K., Smith, P., Widdison, J., Gall, D., Kelly, L., Kelly, W., Nicoletti, P., 2004. Serological relationship between cattle exposed to Brucella abortus, Yersinia enterocolitica O:9 and Escherichia coli O157:H7. *Vet. Microbiol.* 100, 25-30.
- Orduna, A., Almaraz, A., Prado, A., Gutierrez, M. P., Garcia-Pascual, A., Duenas, A., Cuervo, M., Abad, R., Hernandez, B., Lorenzo, B., Bratos, M. A., Torres, A. R., 2000. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. *J. Clin. Microbiol.* 38, 4000-4005.
- Örmen, B., Türker, N., Kaptan, F., Ural, S., Vardar, İ., El, S., Yavaş, S., 2004. Brusellozlu 104 olgunun retrospektif değerlendirilmesi İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi. 42, 173-176.
- Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., Tsianos, E.V., 2006. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect. Dis.* 6, 91-99.
- Roushan, M. R., Baiani, M., Javanian, M., Kasaeian, A. A., 2009. Brucellar epididymo-orchitis: Review of 53 cases in Babol, Northern Iran. *Scand. J. Infect. Dis.* 41, 440-444.
- Roushan, M. R., Amiri, M. J., Janmohammadi, N., Hadad, M. S., Javanian, M., Baiani, M., Bijani, A., 2010. Comparison of the efficacy of gentamicin for 5 days plus doxycycline for 8 weeks versus streptomycin for 2 weeks plus doxycycline for 45 days in the treatment of human brucellosis: A randomized clinical trial. *J. Antimicrob. Chemoth.* 65, 1028-1035.
- Sayan, M., Kilic, S., Uyanik, M. H., 2012. Epidemiological survey of rifampicin resistance in clinic isolates of Brucella melitensis obtained from all regions of Turkey. *J. Infect. Chemother.* 18, 41-46.
- Skalsky, K., Yahav, D., Bishara, J., Pitlik, S., Leibovici, L., Paul, M., 2008. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *B.M.J.* 336, 701-704.
- Smits, H. L., Abdoel, T. H., Solera, J., Clavijo, E., Diaz, R., 2003. Immunochromatographic Brucella-specific immunoglobulin M and G lateral flow assays for rapid serodiagnosis of human brucellosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10, 1141-1146.
- Tasova, Y., Saltoglu, N., Sahin, G., Aksu, H. S., 1999. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin. Rheumatol.* 18, 214-219.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2006. Çalışma Yıllığı. from <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-64856/h/web2006.rar>.
- Tolomeo, M., Di Carlo, P., Abbadessa, V., Titone, L., Miceli, S., Barbusca, E., Cannizzo, G., Mancuso, S., Arista, S., Scarlata, F., 2003. Monocyte and lymphocyte apoptosis resistance in acute and chronic brucellosis and its possible implications in clinical management. *Clin. Infect. Dis.* 36, 1533-1538.
- Turan, H., Serefhanoglu, K., Karadeli, E., Togan, T., Arslan, H., 2011. Osteoarthricular involvement among 202 brucellosis cases identified in Central Anatolia region of Turkey. *Intern. Med.* 50, 421-428.
- Turunc, T., Demiroglu, Y. Z., Uncu, H., Colakoglu, S., Arslan, H., 2007. A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. *J. Infection.* 55, 158-163.
- Yagupsky, P., 1999. Detection of Brucellae in blood cultures. *J. Clin. Microbiol.* 37, 3437-3442.
- Young, E. J., 2010. Brucella species. In Principles and Practice of infectious diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. Dolin. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2, 2921-2926.
- Yüce, A., Alp-Çavuş, S., Yapar, N., Çakır, N., 2006. Bruselloz: 55 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi.* 19, 13-17.