

DERLEME

BRUSSELLA ENFEKSİYONLARI: DEĞERLENDİRME VE YÖNETİM

BRUCELLA INFECTIONS: ASSESSMENT AND MANAGEMENT

Selim Öncel

ÖZET

Brusella enfeksiyonunun etkeni, 1887'de Malta'daki Britanya askeri birliklerinde bir hekim olarak çalışan David Bruce tarafından saptanmıştır. Bruselloz, dünyadaki en yaygın zoonoz olup her yıl 500 000 vaka bildirilmektedir. Türkiye'deki insidansı 12-50/100 000'dir. Brusella bütünlüğü bozulmuş ciltten, mukozadan, plasentadan geçerek ve solunum yoluyla bulaşabilir. Bulaşma araçları hayvanlardan insana, pastörize edilmemiş çiğ süt ve ürünleri ile az pişmiş et; insandan insana ise kan, eksuda, genital salgılar (cinsel ilişki, doğum kanalından geçiş sırasında) ve anne sütüdür. Brusella, makrofajların lizozomal enzimlerinden hücre içi ortamını değiştirerek korunur ve yüksek ateşten davranış değişikliklerine uzanan geniş bir yelpazede klinik bulgulara neden olur. Bütün organlar tutulabilir. Brusellozun tanısı, bruselloza uyumlu bulguları olan bir hastada bakteri kültürü veya serum aglütinasyon testi gibi doğrulayıcı testlerle konur. Tedavide tetrasiklinler, kotrimoksazol, aminoglikozitler ve rifampinin çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır. Laboratuvar çalışanlarının brusellaya yanlışlıkla maruz kalmaları durumunda kemoprolaksi önerilmektedir. Potansiyel bir biyosilah olan brusellanın şu an için yeterince etkili ve güvenli bir aşısı yoktur.

Anahtar sözcükler: Brusella aşısı, *Brucella canis*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, bruselloz

ABSTRACT

The causative agent of brucellosis was discovered in 1887 by David Bruce, who was a physician in British military corps in Malta. Vehicles for animal to human transmission are unpasteurized milk, milk products, and raw meat; whereas human to human transmission occurs by means of blood, exudate, genital secretions (during sexual intercourse or birth), and human milk. *Brucella* escapes the lysosomal enzyme killing of macrophages by altering the intracellular environment. *Brucella* causes protean clinical manifestations ranging from fever to behavioral changes. Any organ may be involved. Diagnosis is made in a patient with clinical findings consistent with brucellosis and a definitive test, such as bacterial culture or serum agglutination test. Therapy is a combination of tetracyclines, co-trimoxazole, aminoglycosides, and rifampin. For laboratory workers who have inadvertently been exposed to *Brucella*, chemoprophylaxis is recommended. As of today, no human vaccine, that is sufficiently effective and safe, exists for *Brucella* - a potential bioweapon.

Keywords: *Brucella* vaccine, *Brucella canis*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, brucellosis

Giriş

Tekrarlayan tifo, tifo-malaria ateşi, tekrarlayan Akdeniz ateşi, ondulan ateş, Malta humması, napoliten ateş, Kıbrıs ateşi, Kırım ateşi, kaya ateşi, Cebelitarık humması ve kolordu ateşi olarak da bilinen bruselloz; *Brucella* genusundaki türlerden (*Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis*, *B. neotomae*, *B. ceti* ve *B. pinnipediae*) biriyle meydana gelen bir zoonozdur^{1,2}.

İngilizlerin 1799'da Malta'yı işgali ve adaya 25 000 asker yerleştirmelerinden sonra adadaki yaygın, ateşli bir hastalık dikkati çekmiştir. Avustralya doğumlu David Bruce, 1881'de 28 yaşında Edinburgh Tıp Fakültesi'nden hekim ve zoolog olarak mezun olduktan iki yıl sonra Malta'daki Valetta Askeri Hastanesi'ne tayin edilmiştir. Burada çalışırken Malta hummasından ölen bir asker üzerinde yaptığı otopsinin notlarında şöyle yazmaktadır: "500× büyütmede mikrokklar, mikroskop altında dans ediyordu (1887). *Trypanosoma brucei*'nin de kaşifi olan bu biliminsanına Malta'daki çalışmalarında yardım eden cerrah Yüzbaşı M. Louis Hughes, bu "dans eden" mikroorganizmaları *Micrococcus melitensis*

(lat. "melita"= Malta) olarak isimlendirmiştir (1897). Aynı yıl Prof. Almoth E. Wright, Malta humması tanısında kullanılan Wright testini geliştirmiştir. Danimarkalı veteriner Bernhard L. F. Bang, yine aynı yıl sığırlarda abortusa neden olan bir bakteri saptamış ve bakteriyeye *Bacillus abortus* adını vermiş, hastalığa da Bang hastalığı denmiştir. Maltalı hekim Sir Themistokles Zammit, 1905'te Malta hummasının kaynağının keçiler olduğunu tespit etmiştir. Alice Evans, *B. abortus*'un *Micrococcus melitensis*'le benzerliğini fark etmiş, bu mikroorganizmalara sırasıyla *Bacteriaceae abortus* ve *Bacteriaceae melitensis* olarak adlandırılması gerektiğini ileri sürmüştür; ayrıca Malta humması olarak bilinen hastalığa "bruselloz" adını uygun görmüştür (1918). İki yıl sonra, 1920'de Meyer ve Shaw etken mikroorganizmanın tür adını "Brucella" olarak belirlemişlerdir².

Bruselloz, kendisini genellikle nonspesifik ateşli bir hastalık olarak gösterir. Brusella enfeksiyonları, her türlü bulguyla ortaya çıkabilir, her organı tutabilir. Yineleyen ve kronik şekilleri sıktır³⁻⁷.

Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıp Fakültesi,
Kocaeli Üniversitesi,
Kocaeli, Türkiye

Geliş:
21.08.2016

Kabul:
23.09.2016

Sorumlu Yazar
Selim Öncel

Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıp Fakültesi,
Kocaeli Üniversitesi,
Kocaeli, Türkiye

e- posta:
SelimOncel@doctor.com

Epidemiyoloji

Hastalığa en sık yakalananlar hayvanlarla yakın ilişkisi olan kırsal kesim ve göçebe topluluk insanları, süt endüstrisi çalışanları, küçükbaş hayvan çobanları, çiftçiler, kesimevi çalışanları, veterinerler ve mikrobiyoloji laboratuvar personelidir³⁻⁷. Bruselloz, hayvanlardan insanlara geçer⁵; dolayısıyla brusellozun hayvanlar arasında endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar veya bu bölgelere seyahat edenler hastalık riski altındadır^{5,6}. Endemik bölgeler arasında Akdeniz havzası, Arap Yarımadası, Orta Asya, Afrika, Meksika ve Orta/Güney Amerika sayılabilir⁷. Hastalık, her yaştaki insana bulaşabilir. Ekonomisi gelişmiş ülkelerde hastaların %10'u çocuk iken, ekonomisi gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50'dir⁵⁻⁷.

Bruselloz, dünyadaki en yaygın zoonoz olup her yıl 500 000 yeni vaka bildirilmektedir⁴⁻⁶. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2010 yılında 115 vaka bildirilmiştir⁸. Gerçek sayının eksik bildirimler ve yanlış tanımlarla birlikte bununun 25 katı kadar yüksek olabileceği düşünülmektedir^{5,7}. Ekonomisi gelişmekte olan ülkelerde hastalık ensidansının zirve yaptığı dönem, hayvanların doğurma dönemi olan ilkbahar ve yaz aylarıdır⁶.

Çizelge 1. Ükelere göre bruselloz insidansı⁹.

Ülke	Vaka sayısı / 100.000	Ülke	Vaka sayısı / 100.000
Kuzey Afrika ve Orta Doğu		Batı Avrupa	
Irak	52-269	Yunanistan	4-33
İran	0,7-142	İtalya	1,4
Suudi Arabistan	138	Almanya	0,03
Ürdün	26-130	Diğer	
Türkiye	12-50	Kırgızistan	88
Mısır	0,3-70	Çad	35
Umman	11	Meksika	26
Filistin	8	Arjantin	13
		ABD	0,02-0,1

Pastörize edilmemiş çiğ süt, yumuşak peynir, yoğurt, dondurma gibi süt ürünleri kullanmak, az pişmiş et tüketmek, endemik alanlara seyahat etmek, enfekte hayvanlarla veya hayvan ürünleriyle meslek (örneğin süt endüstrisi çalışanları, küçükbaş hayvan çobanları, çiftçiler, kesimevi çalışanları, veterinerler) gereği cilt, solunum, mukoza veya konjonktiva temasın olması ve klinikte, araştırma sırasında veya üretim laboratuvarında çalışma nedeniyle canlı *Brucella* suşlarına maruziyet bruselloz açısından risk etmenidir⁴⁻⁷.

Etiyoloji ve Patojenez

Brucella gram-negatif, fakültatif intraselüler bir kokobasildir. *Bartonellae* ve *Rickettsiae* ile birlikte proteobakteriler içinde değerlendirilmektedir. *Brucella*'nın altı türü insanlarda hastalığa neden olmaktadır^{3,10}:

B. melitensis: En sık rastlanan türdür. Rezervuarları koyun, keçi ve devedir.

B. abortus: Rezervuarları sığır, deve, yak ve bizondur.

B. suis: Rezervuarları domuz, yabantavşanı, rengineyiği ve yaban kemirgenleridir.

B. canis: Rezervuarı köpektir.

B. pinnipediae: Rezervuarı foktur.

B. ceti: Rezervuarı balina, yunus ve domuzbalığıdır.

B. ovis ve *B. neotomae*: İnsan için patojenik olup olmadıkları bilinmemektedir.

Brucella enfeksiyonlarında bulaşma, mikroorganizmanın inokulum büyüklüğünün çok düşük (10 bakteri) olması yüzünden kolaylıkla gerçekleşir⁶. Bulaşma hayvandan insana, insandan insana (kan ve eksudadan, cinsel temasla, plasenta aracılığıyla, doğum kanalından geçiş sırasında, anne sütüyle), kontamine yiyecek ve içeceklerin tüketilmesiyle (süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri), doğrudan temasla (ciltteki kesiklerden ve sıyrıklardan, mukoza veya konjonktivadan), inhalasyon yoluyla (kontamine aerosollerle) olabilir³⁻⁷. Basil sütte 87 gün; tereyağ, yumuşak peynir ve dondurmada haftalar-aylar boyu; yoğurttan bir haftadan az; suda 60 gün canlı kalabilmektedir^{11,12}. Brusellozun kuluçka süresi 7 gün – 10 ay arasındadır^{7,13}. Bulaşmayı takiben basil bağırsak mukozasını geçer, önce lenfatiklere, sonra kana girer ve bakteremiye neden olur. Kan yoluyla özellikle retikuloendotelial hücrelerden zengin dokuları işgal eder. Makrofajlarca fagosite edilir. Makrofajın lizozomal enzimlerinden hücre içi ortamını değiştirerek korunur. Bu değişikliği nasıl meydana getirdiği tam olarak aydınlatılmamıştır; ancak bakteri yüzeyindeki pürüzsüz, non-endotoksik lipopolisakkaritlerin enflamatuvar sitokin yapımını engellemesi, majör histokompatibilite sınıf II antijenlerinin sunumunu değiştirmesi ve enfekte hücrelerin apoptozunu engellemesi sayesinde bakterinin hayatta kaldığı, çoğaldığı ve başka dokuları işgale yöneldiği tahmin edilmektedir³⁻⁷. Mikroorganizmanın bu özellikleri yüzünden brucella enfeksiyonları yinelemeye ve kronikleşmeye eğilimlidir.

Brusellozdaki antikor yanıtında lipopolisakkarit antijenlerine karşı oluşan antikorlar hakimdir. İmmünglobülin (İg) M antikorları enfeksiyonun ilk haftasında, İgG antikorları bulaştan iki hafta sonra meydana gelir. İgM ve İgG antikorları doruk derişimlerine dördüncü haftada ulaşır. Süregiden İgG antikorlarına ek olarak yeni İgA antikorlarının ortaya çıkması, kronik enfeksiyonun göstergesidir^{6,7}.

Anamnez

Hastanın yakınmaları hastalığın süresi ve tutulan organla ilgilidir. Genellikle bulaştan 2-4 hafta sonra akut veya sinsi belirtiler ortaya çıkar. Yakınmalar tekrarlayan veya kronik hastalık yakınmaları şeklinde olabilir. Ateş, en sık rastlanan belirti olup hastalarda buna ek olarak titreme, bitkinlik, baş ağrısı, myalji, artralji, bulantı, kusma, kilo kaybı, lenf bezi büyümesi (%10), dalak-karaciğer büyümesi (%50) bulunabilir. Hastaya ve yakınlarına pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri kullanıp kullanmadıkları, çevrelerinde benzer

şikayeti olan kişilerin bulunup bulunmadığı ve meslekleri sorulmalıdır³⁻⁷.

Fizik Muayene

Ateş, en sık saptanan bulgudur ve ondulan tarzda olabilir.

Kemik ve eklemler, brusellozun en sık görülen (%40) tutulum yeridir ve periferik artrit (çocuklarda daha sık), sakroiliit (erişkinlerde daha sık), spondilit (erişkinlerde daha sık), osteomyelit (paravertebral, psoas veya epidural apselerle birlikte veya tek başına) ve artrit şeklini alabilir. Artritin sıklığı, bruselloz nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda %25'e kadar çıkmaktadır. Bir çalışmada böyle artritlerin %62,5'inin monoartrit, gerisinin poliartirit olduğu saptanmıştır¹⁴. En sık tutulan eklemler sırasıyla diz, kalça ve ayak bileğidir¹⁴. Brusellaya bağlı eklem protezi enfeksiyonları da bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁸.

Mide-bağırsak dizgesinde en sık tutulan organ karaciğerdir ve nonspesifik hepatik yangı, karaciğer apsesi ve kronik glomerulomatöz hepatit olarak kendisini gösterir^{4,7}.

Nörobrusellozda patolojik tutulum çeşitleri menenjit, meningoensefalit (en sık), serebral vaskülit, mikotik anevrizma, beyin apsesi, epidural apse, enfarktlar ve hemorajidir. Bu süreçler sırasında fizik muayene bulgusu olarak baş ağrısı (%85), davranış değişiklikleri (%60), huzursuzluk (%25), kas güçsüzlüğü (%23), görme bulanıklığı (%23), oryantasyon bozukluğu (%21), işitme kaybı (%19), ense sertliği (%17), derin tendon reflekslerinde değişiklik (%10), parestezi (%10) ve konfüzyon (%10) ortaya çıkmaktadır^{4,19}.

Genitouriner sistem brusellozu, daha çok epididimoorşit (erkek hastaların %10'unda) olarak belirip apse oluşumu ve infertilite ile sonuçlanabilir. Renal apse ve glomerulonefrit gibi intrinsek böbrek tutulumları nadirdir^{4-7,20}.

Brusellaya bağlı solunum yolu hastalığının (bronşit, pnömoni, plevral efüzyon, ampiyem) mikroorganizmanın solunması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir⁵⁻⁷.

Brusella enfeksiyonu ciltte özellikle çocuklarda pitiriyazis albaya, bundan başka makülopapüler döküntülere, peteşilere ve purpuralara, ülserlere neden olur^{4,6,7}.

Brusella endokarditi nadirdir, ancak brusella enfeksiyonuna bağlı mortalitenin en önemli nedenidir. Brusella endokarditinde, başta aort kapağı olmak üzere, genellikle birden çok kalp kapağı tutulur⁴⁻⁷. Prostetik kapak endokarditi de bildirilmiştir^{21,22}.

Brusellozun göz bulguları arasında üveit, anterior koroidit, papillödem ve retina kanaması sayılabilir²³.

Laboratuvar Tetkikleri

Brusellozda tam kan sayımında anemi (%26), lökopeni (%11-20), trombositopeni (%5-10), lökositoz (%9), karaciğer enzim yüksekliği (%40) görülebilir.

Kan kültürünün duyarlılığı, kronik süreç gösteren hastalarda ateşi olanlara göre daha düşüktür^{4,6,7}. Otomatize kan kültürü

sistemleri, eski kültür yöntemlerine göre daha hızlı (ortalama 2-3 gün) sonuç verebilmektedir^{4,6,7,24}.

Kemik iliği kültürü, kan kültürüne göre daha çabuk sonuç verir ve özellikle antibiyotik almış hastalarda kan kültüründen daha duyarlıdır⁵. Bir çalışmada kemik iliği ve kan kültürünün duyarlılıkları araştırılmış ve sırasıyla akut vakalarda %92,2'ye %54,7 (p<0,02), kronik vakalarda ise %64,3'e %28,6 (p<0,05) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ortalama üreme süresi kemik iliği kültüründe 2,8 gün iken kan kültüründe 7,2 gündür (p < 0.05)²⁵.

Serolojik tetkikler, brusellozda kolaylık ve çabuk sonuçlanma açısından yararlı tanı yöntemleridir. Kronik hastalarda duyarlılıkları düşüktür ve endemik bölgelerde sınırdaki sonuçların yorumlanmaları güçlük arz edebilir. Sonuçlar, kültür veya başka serolojik tetkiklerle doğrulanmalıdır⁴⁻⁷.

Serolojik tetkiklerden Rose Bengal testi, Rose Bengale boyası ile renklendirilmiş *B. abortus* antijeni süspansiyonu ile serum antikorlarının lamda gerçekleşen aglütinasyon reaksiyonudur²⁶. Testin duyarlılığı yüksektir ve hastalığın evresiyle değişmemektedir²⁷. Duyarlık bir çalışmada %92,9, bir başkasında %100 olarak bulunmuştur^{27,28}; ancak tetkikin özgüllüğü düşük olduğu için pozitif sonuçların, duyarlılığı daha yüksek başka bir tetkikle doğrulanması gereklidir.

Dünyada en çok kullanılan brusella tanı tetkiki, serum (Wright) aglütinasyon testidir. Kliniği brusella enfeksiyonu ile uyumlu olan vakalarda 1:160'lık titreler, brusellozu gösterir. Endemik bölgeler için önerildiği gibi, bu eşik değerinin 1:320'ye yükseltilmesi, testin özgüllüğünü artırmaktadır³. Test, hastalığın erken evresinde ve aglütinasyonun düşük dilüsyonlarda -özellikle yüksek titredeki serum antikorları ile baskılanması durumunda (prozon fenomeni) ve blokan antikorların varlığında yalancı negatif sonuç verebilir. Test, toplam aglütininlerin (İgG, İgM ve İgA) miktarını ölçtüğü ve yüksek İgM titreleriyle aglütinasyon daha belirgin hale geleceği için, brusellozun akut döneminde daha yararlıdır. Serum aglütinasyon testi, brusellanın esas antijeni olan düz lipopolisakaride karşı gelişen antikorları saptar. Bu antikorlar hastanın iyileşmesinden sonra da serumda sebat eder; dolayısıyla bu tetkikin tanı ve iyileşme ölçütü olarak kullanılması doğru değildir²⁶. Serum aglütinasyon testi ile *B. canis* enfeksiyonları saptanamaz. *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O116 ve O157, *Salmonella urbana*, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Vibrio cholerae* O-1, *Stenotrophomonas maltophilia*, ve *Afiptia clevelandensis*' e karşı gelişen İgM doğasındaki antikorlarla oluşan çapraz reaksiyon nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar alınabilir²⁹.

Rose Bengal ve serum aglütinasyon testinden başka, enzim bağımlı immünosorbent tetkiki (ELISA), inkomplet antikorları saptayan Coombs testi, "immunocapture" testi, mikroaglütinasyon testi, kompleman fiksasyon testi ve floresans polarizasyon tetkiki de bruselloz tanısında denenmiştir. Coombs testi, kronik ve komplikasyonu hastalarda daha yararlıdır. Brusella enfeksiyonu tanısında "immunocapture" testi Coombs testiyle aynı değerde ve serum tüp aglütinasyon (STA) testinden biraz daha güçlü, Coombs testi standart tüp aglütinasyon testinden biraz daha güçlü ve İgG + İgM'nin birlikte araştırıldığı ELISA testi

standart tüp aglütinasyon testi kadar etkili bulunmuştur^{30,31}.

Yüksek derecede duyarlı ve özgül (sırasıyla %93-100 ve %95-100) olan polimeraz zincir reaksiyonu hızlı sonuç vermesi, materyal olarak her doku ve sıvıda uygulanabilmesi, tür ile biyotip ayırımı yapabildiği nedeniyle özellikle nörobruselloz ve sınırlı kalmış bruselloz gibi komplikasyonları bulunan hastalarda yararlı bir tetkiktir^{5-7,32,33}.

Sınırlı alanda, özellikle medulla spinaliste, kas-iskelet veya merkezi sinir sisteminde tutulumu olan hastalarda görüntüleme, tanı ve tedavi izleminde önem kazanmaktadır. Nörobrusellozun saptanmasında manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografiden üstün bulunmuştur³⁴.

Nörobrusellozda beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lenfositik pleositoz, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü tipiktir. BOS'ta Coombs testi + tüp aglütinasyonu yapılması sonucunda tanı duyarlılığı %94, özgüllüğü ise %96 olmaktadır¹⁹.

Brusellozda eklem sıvısında genellikle 10 000 hücre/ μ L'yi geçmeyen bir lenfositik pleositoz saptanır^{3,35,36}.

Tanı

TC Sağlık Bakanlığı'na göre brusella enfeksiyonu tanısı şu şekilde konmalıdır:

Vaka tanımı: Bir kişide hayvancılıkla uğraş, mesleki temas veya enfekte hayvana ait ürünlerin (taze peynir başta olmak üzere süt ve süt ürünleri) tüketilmesi öyküsü ile birlikte akut veya sinsi başlangıçlı, devamlı ya da değişken süreli intermitan veya düzensiz ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, özellikle geceleri yoğun terleme, vücutta yaygın kas ve eklem ağrılarıyla karakterize hastalık. [NOT: Çeşitli organların lokalize enfeksiyonları şeklinde görülebilir.]

Tanı için laboratuvar kriterleri:

- Destekleyici
 - Serum örneklerinden Rose-Bengal testi ile antikor pozitifliği
- Doğrulayıcı
 - Klinik örneklerden *Brucella spp*'nin izolasyonu,
 - Daha önce tedavi almamış bir olguda tek serum örneğinde STA ile antikor titresinin $\geq 1:160$ olması,
 - En az iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinde brusella STA titresinin ≥ 4 kat artışı

Vaka sınıflaması:

- Olası vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve destekleyici laboratuvar kriteri pozitif bulunan vaka.
- Kesin vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve doğrulayıcı laboratuvar kriterlerinden en az biri pozitif olan vaka

Tedavi

Kendi kendine iyileşmekte olanlar da dahil olmak üzere, brusellozlu bütün hastalara, antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Ana hedef, tedavide brusellaya en etkili antibiyotik olan tetrasikline (özellikle doksisisiklin ve minosiklin) yer verebilmektir³⁷. Tetrasiklin monoterapisiyle yüksek oranda rölaps gözleendiği için bu antibiyotikler, ikinci bir antibiyotikle desteklenmelidir. Kinolonlar ve trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol), ikinci tercih ilaçlardır; bunlar da ikinci bir antibiyotikle birlikte kullanılır³.

Komplikasyonsuz, yani belli bir enfeksiyon odağı bulunmayan, sekiz yaş ve yukarısındaki hastalar için Dünya Sağlık Örgütü

- Altı hafta boyunca her 12 saatte bir 100 mg oral doksisisiklin + ilk iki-üç hafta boyunca günde tek doz 1 g intramüsküler (İM) streptomisin

veya (ağır olmayan enfeksiyonlarda)

- Altı hafta boyunca günde tek doz 200 mg oral doksisisiklin + günde tek doz 600-900 mg oral rifampin önermektedir⁴⁻⁷.

Komplikasyonsuz sekiz yaş ve üzeri bruselloz hastaları için diğer tedavi seçenekleri şunlardır⁴⁻⁷:

- Altı hafta boyunca her 12 saatte bir 100 mg oral doksisisiklin + ilk 7-10 gün boyunca günde tek doz 5 mg/kg İM veya intravenöz (İV) gentamisin
- Altı hafta boyunca günde 2 g oral tetrasiklin + ilk iki üç hafta boyunca günde tek doz 1 g İM streptomisin
- Kinolon temelli birleşik tedavi (30 günlük ofloksasin/siprofloksasin + rifampin) (doksisisiklin + rifampin tedavisinin yerine)

Sekiz yaşından küçük çocuklar için ideal bir rejim henüz belirlenmiş değildir⁴⁻⁷:

- Altı hafta boyunca günde iki kez, trimetoprim bileşeni üzerinden 8 mg/kg trimetoprim/sulfametoksazol + üç hafta boyunca günde tek doz 30 mg/kg İM streptomisin
- Altı hafta boyunca günde iki kez, trimetoprim bileşeni üzerinden 8 mg/kg trimetoprim/sulfametoksazol + 7-10 gün boyunca günde tek doz 5 mg/kg İV veya İM gentamisin
- Altı hafta boyunca günde iki kez, trimetoprim bileşeni üzerinden 8 mg/kg trimetoprim/sulfametoksazol + altı hafta boyunca 15 mg/kg oral rifampin

Erişkinlerde doksisisiklin + streptomisin şemasının doksisisiklin + rifampine göre daha etkili olduğu ve daha az rölapsa yol açtığı, yine erişkinlerde doksisisiklin + gentamisin tedavisinin 45 gün verilmesinin aynı tedavinin 30 gün verilmesine göre daha az rölapsa neden olduğu ve tedavi süresinin uzun olmasının yan etki sıklığında bir artışa yol açmadığı, tetrasiklin + streptomisin rejiminin tetrasiklin + rifampin rejiminden daha etkili olduğu bildirilmiştir³⁸⁻⁴⁰.

Gebelerde optimum bir rejim bilinmemektedir. Trimetoprim/sulfametoksazol monoterapisi, rifampin monoterapisi veya trimetoprim/sulfametoksazol + rifampin tedavisi kullanılabilir. Brusellozlu gebelerin tedavi edilmesi spontan abortus veya fötüs ölümünü engelliyor gibi görünmekte ve doğum %90 oranında normal olarak gerçekleşmektedir^{24,41}; ancak trimetoprim/sulfametoksazolün kernikterusa neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁵.

Komplikasyonlu, yani bir enfeksiyon odağı saptanan vakalardan bazılarında (örn. sakroileitis) standart altı haftalık tedavi uygulanabilir. Spondilit ve osteomyelitte tedavi süresi sekiz haftaya veya daha uzun bir süreye çıkarılabilir. Apseler drene edilmelidir. Menenjitte rifampin ve trimetoprim/sulfametoksazol gibi kan-beyin bariyerini iyi geçen ajanların tedaviye eklenmesi gerekir. Endokarditin tedavisi tartışmalı olmakla birlikte sekiz hafta boyunca doksisisiklin + aminoglikozit + rifampin/kotrimoksazol verilebilir. Cerrahi yöntem tedaviye dahil edilecekse antibiyotiklerin ameliyattan sonra birkaç hafta daha devam edilmesi önerilmektedir. Nörobrusellozun tedavisi de tartışmalıdır. Altı-sekiz hafta boyunca doksisisiklin + streptomisin + rifampin/kotrimoksazol şeması uygulanabilir^{3,4}.

İzlem

IgG doğasındaki antikolar tedaviye yanıtı gösterir. Tedavinin başarısını kısa vadede klinik yerine antikolarda düşme beklentisiyle izlemek doğru değildir; ancak çok uzun süren veya titreleri artan IgG antikoları, yineleyen hastalığın habercisi olabilir^{3,4,6,7}.

Prognoz

Tedavi edilmeyen brusella enfeksiyonları kronikleşebilir ve yakınmalarla bulgular yıllarca sürebilir. Genellikle ilk yıl içinde gelişen ve ilk enfeksiyondan daha hafif geçen rölaps oral tedavilerde %4-24, oral-parenteral rejimlerde %5-8 oranındadır⁵. Osteoartiküler tutulum, yüksek ateş, kan kültüründe üreme olması, tedaviden önceki semptom süresinin 10 günden az olması, ikinci tercih antimikrobiyal rejimleri, erkek cinsiyet ve trombositopeni rölaps riskini artıran etmenlerdir⁴²⁻⁴⁴. Görüldüğü gibi, tedaviye çok erken başlamak da antijenik uyarımı erken sonlandırmakta ve bağışıklık yanıtının tam olarak gelişmesine engel olarak hastalığın iyileşmesini geciktirmekte gibi görünmektedir³.

Brusella enfeksiyonlarında mortalite %2'den düşüktür⁴⁵. Endokardit ve konjestif kalp yetersizliği ile birlikte olan perikardiyal efüzyon, brusella enfeksiyonlarında mortaliteyi artıran etmenlerdir^{4,46}.

Korunma

Hayvanların kitle halinde aşılınması, insanları da brusellozdan korur. Pastörize edilmemiş süt ürünlerinden ve az pişmiş et yemekten kaçınmak gerekir⁵⁻⁷. Mesleği bruselloz bulaştırabilen hayvanlarla teması gerektiren kişiler, temasları sırasında eldiven, maske giymeli, önlük takmalıdırlar⁴⁷.

Bruselloz, en sık bildirilen laboratuvarla ilişkili bakteri enfeksiyonudur (insan brusellozu vakalarının %2'si)^{3,12}. Mikroorganizmayla çalışma konusunda deneyimsiz olma, analiz için gelen örneklerin bilinmeyen veya tanımlanmamış olması ve brusella izolatıyla kapalı yerde çalışmamak ve "biosafety level (BSL)"-3 koşullarını yerine getirmemek brusella maruziyeti için risk etmenidir (Çizelge 2.). Brusella maruziyetine neden olan eylemler bakteriyolojik kültürleri koklamak, kesik veya çizik bulunan ciltle doğrudan temas etmek, pipetlemeyi ağızla yapmak, inokülasyonlar ve ağıza, göze veya buruna sprey şeklinde materyal gelmesidir. Brusella izolatıyla çalışan, bir kültür plağını açan veya

koklayan, örnek materyalinden ağızla pipetleme yapan, BSL-3 önlemlerini almadan çalışmakta olan kişiler ve bu kişilere 1,5 m'lik mesafenin içinde bulunan kişilere temas sonrası önlemlerin uygulanması gerekir. Bu kişiler için aşağıdaki önerilere uyulmalıdır:

- Bu kişilere üç hafta boyunca günde iki kez 100 mg doksisisiklin + günde tek doz 600 mg rifampin profilaksisi verilir. Doksisisiklin verilmesi kontrendike olan kişilere kotrimoksazol verilmesi söz konusudur. Rifampin kontrendikasyonu bulunan kişiler, kendi aile hekimlerine başvurmalıdır. Gebeler, kendi hekimlerine danışmalıdır.
- Maruziyeti izleyen 0, 6, 12, 18 ve 24. haftalarda serolojik test yapılır.
- Kişi, kendisini 24 hafta boyunca brusella enfeksiyonu belirtileri (örn. ateş) yönünden izlemelidir.
- *B. canis* ve RB51 (aşı suşu) teması için serolojik kontrol mümkün değildir.

Bir buçuk metrelik mesafenin dışında kalan kişiler için son üç madde uygulanmalıdır; bu kişiler gebe veya bağışıklık yetmezlikli iseler temas sonrası profilaksi uygulanması gündeme gelebilir⁴⁸.

Çizelge 2. BSL-3 koşulları gerektiren mikroorganizmalardan bazıları⁴⁹.

<i>Yersinia pestis</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Francisella tularensis</i>	Rift Vadisi Humması Virüsü
<i>Leishmania donovani</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Brucella sp.</i> (ovis hariç)
<i>Chlamydia psittaci</i>	Kuduz virüsü
Venezuela at ansefaliti virüsü	Çikungunya virüsü
Doğu at ansefaliti virüsü	Sarı humma virusü
AASY koronavirüsü	Batı Nil virüsü

BSL: "Biosafety level"

AASY: Ağır akut solunum yetersizliği

Laboratuvar personeli bariyerler, güvenli santrifüj tüpleri, kişisel koruyucu ekipman, damlacık veya aerosol saçılması olasılığı söz konusu olduğunda "class II" veya daha yüksek biyolojik güvenlik kabini kullanılmalıdır. Laboratuvara giriş-çıkışlar sınırlandırılmalı, dış kapılar ve pencereler kapatılarak laboratuvar havasının bütünlüğü sağlanmalıdır. Tanımlanmamış izolatlarla sıçrama veya aerosol meydana gelmeyecek şekilde çalışılmalıdır. İzolatların tanımlanmasını kolaylaştırmak amacıyla, açılmış kültür plaklarının koklanması yasaklanmalıdır. Küçük gram-negatif veya gram-değişken basillerin işlemleri aynı biyolojik güvenlik kabini içinde yürütülmelidir⁵⁰.

Laboratuvar dışında temas sonrası profilaksi için herhangi bir antibiyotik rejiminin etkililik çalışması yapılmış değildir³.

Endemik bölgelerde enfekte hastalarla aynı evde yaşayanların aglütinasyon testine tabi tutulmasıyla yeni vakalar saptanabilir⁵¹.

Şu ana kadar insanlar için yeterince etkili ve güvenli bir aşı geliştirilememiştir⁵².

Bir Biyoterörizm Aracı Olarak Brusella

Brusella, yukarıda yazılanlardan da kolayca tahmin edileceği üzere, potansiyel bir biyoterörizm ve kitle imha silahıdır. Şimdiye kadar bu amaçla kullanımı hiç bildirilmemiş olsa da 50 kg *B. suis*'in iki kilometrelik bir hat boyunca havaya bırakılması, 500 000 nüfuslu bir kentte 125 000 kişinin etkilenmesine, 500 kişinin ölmesine ve mikroorganizmaya maruz kalan her 100 000 kişi için 477,7 milyon \$'lık bir harcamaya mal olacaktır¹².

Teşekkür

Bu yazının içeriği, yazarının 17.03.2015'te 11. Uludağ Pediatri Kış Kongresi kapsamındaki panel konuşmasına temel teşkil etmiştir.

Yazar, yazının hazırlanma sürecinde herhangi bir çıkar çatışması meydana gelmemiş olduğunu ve maddi destek, bağış ya da teknik yardım almadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis - Humans and Brucella Species [Internet]. Brucellosis Homepage. 2012 [Kaynağa 27 Şubat 2015 tarihinde <http://www.cdc.gov/brucellosis/clinicians/brucella-species.html> adresinden erişildi.].
- Madkour MM. Madkour Bruselloz. Springer-Verlag, Berlin 2001. Çev. Zeki Yumuk, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
- DynaMed Editorial Team. Brucellosis. DynaMed [Internet]. 2014 Mar 18. Ipswich (MA): EBSCO Information Services; 2014 [Kaynağa 24 Şubat 2015 tarihinde <http://www.ebscohost.com/dynamed> adresinden erişildi.].
- Corbel MJ, World Health Organization. Brucellosis in Humans and Animals (1. Baskı). World Health Organization, Cenevre, 2007.
- 5Franco MP, Mulder M, Gilman RH ve diğ. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):775–786.
- Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. *Adv Exp Med Biol*. 2011;719:123–132.
- Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):188–202.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of notifiable diseases--United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;59(53):1–111.
- Dean AS, Crump L, Greter H ve diğ. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1865. doi:10.1371/journal.pntd.0001865.
- Foster G, Osterman BS, Godfried J ve diğ. *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57(Pt 11):2688–2693.
- Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. *J Travel Med*. 2004;11(1):49–55.
- Doganay GD, Doganay M. Brucella as a potential agent of bioterrorism. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc*. 2013;8(1):27–33.
- American Academy of Pediatrics. Brucellosis. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29. Baskı, LK Pickering, CJ Baker, A Kimberlin, W David, SS Long (Ed), Elk Grove Village. American Academy of Pediatrics, 2012; s. 256–258.
- Zamani A, Kooraki S, Mohazab RA ve diğ. Epidemiological and clinical features of Brucella arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med*. 2011;31(3):270–273.
- Tassinari E, Di Motta D, Giardina F ve diğ. Brucella infection in total knee arthroplasty. Case report and revision of the literature. *Chir Organi Mov*. 2008;92(1):55–59.
- Kasim RA, Araj GF, Afeiche NE, Tabbarah ZA. Brucella infection in total hip replacement: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(1):65–67.
- Weil Y, Mattan Y, Liebergall M ve diğ. Brucella prosthetic joint infection: a report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003;36(7):e81–86. doi:10.1086/368084.
- Tena D, Romanillos O, Rodriguez-Zapata M ve diğ. Prosthetic hip infection due to *Brucella melitensis*: case report and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(4):481–485.
- Güven T, Ugurlu K, Ergonul O ve diğ. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;56(10):1407–1412.
- Dean AS, Crump L, Greter H ve diğ. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1929. doi:10.1371/journal.pntd.0001929.
- Amirghofran AA, Karimi A, Emaminia A ve diğ. Brucellosis relapse causing prosthetic valve endocarditis and aortic root infective pseudoaneurysm. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(4):e77–79. Doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.144.
- Botta L, Bechan R, Yilmaz A ve diğ. Prosthetic valve endocarditis due to Brucella: successful outcome with a combined strategy. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2009;10(3):257–258.
- Sungur GK, Hazirolan D, Gurbuz Y ve diğ. Ocular involvement in brucellosis. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 2009;44(5):598–601.
- Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for human brucellosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(1):109–120.
- Mantur BG, Mulimani MS, Bidari LH ve diğ. Bacteremia is as unpredictable as clinical manifestations in human brucellosis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2008;12(3):303–307.
- Ulu-Kilic A, Metan G, Alp E. Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc*. 2013;8(1):34–41.
- Sisrak M, Hukić M. Evaluation and importance of selected microbiological methods in the diagnosis of human brucellosis. *Bosn J Basic Med Sci Udruženje Basićnih Med Znan Assoc Basic Med Sci*. 2009;9(3):198–203.
- Ruiz-Mesa JD, Sánchez-Gonzalez J, Reguera JM ve diğ. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;11(3):221–225.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M ve diğ. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2325–2336.
- Memish ZA, Almuneef M, Mah MW ve diğ. Comparison of the Brucella Standard Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(2):129–132.
- Mantur BG, Amarnath SK, Parande AM ve diğ. Comparison of a novel immunocapture assay with standard serological methods in the diagnosis of brucellosis. *Clin Lab*. 2011;57(5-6):333–341.
- Navarro E, Segura JC, Castaño MJ ve diğ. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of Brucella melitensis DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;42(9):1266–1273.
- Queipo-Ortuño MI, Colmenero JD, Baeza G ve diğ. Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) assay with serum and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay with whole blood samples for the diagnosis of human brucellosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005;40(2):260–264.
- Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ ve diğ. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(3):395–401.
- Press J, Peled N, Buskila D ve diğ. Leukocyte count in the synovial fluid of children with culture-proven brucellar arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002;21(3):191–193.
- Andonopoulos AP, Asimakopoulos G, Anastasiou E ve diğ. Brucella arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(4):377–380.
- Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(Suppl 1):S18–20.
- Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M ve diğ. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD007179.
- Solera J, Geijo P, Largo J ve diğ. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;39(12):1776–1782.
- Skalsky K, Yahav D, Bishara J ve diğ. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336(7646):701–704.
- Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;32(8):1172–1177.
- Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H ve diğ. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2010;14(6):e469–478. doi: 10.1016/j.ijid.2009.06.031.
- Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A ve diğ. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J Infect*. 1998;36(1):85–92.
- Ariza J, Corredoira J, Pallares R ve diğ. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1995;20(5):1241–1249.
- Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis - Treatment [Internet]. Brucellosis Homepage. 2012 [Kaynağa 26 Şubat 2015 tarihinde <http://www.cdc.gov/brucellosis/treatment/index.html> adresinden erişildi.].
- Koruk ST, Erdem H, Koruk I ve diğ. Management of Brucella endocarditis: results of the Gulhane study. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(2):145–150.
- Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis - Prevention [Internet]. Brucellosis Homepage. 2012 [Kaynağa 26 Şubat 2015 tarihinde <http://www.cdc.gov/brucellosis/prevention/index.html> adresinden erişildi.].
- Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis - Assessing Laboratory Risk Level and PEP [Internet]. Brucellosis Homepage. 2012 [Kaynağa 27 Şubat 2015 tarihinde www.cdc.gov/brucellosis/laboratories/risk-level.html adresinden erişildi.].
- United States of America Department of Energy. Final Revised Environmental Assessment for The Proposed Construction and Operation of a Biosafety Level 3 Facility at Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California [Internet]. Department of Energy, National Nuclear Security Administration, Livermore Site Office; 2008 [Kaynağa 27 Şubat 2015 tarihinde https://www-enviroinfo.llnl.gov/content/enviroRecent/livermoreSite/BSL-3_EA_Final_Revised_25Jan08.pdf adresinden erişildi.].
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Safe Laboratory Practices [Internet]. Brucellosis Homepage. 2012 [Kaynağa 27 Şubat 2015 tarihinde <http://www.cdc.gov/brucellosis/laboratories/safety.html> adresinden erişildi.].
- Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH ve diğ. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. *Epidemiol Infect*. 2004;132(3):533–540.
- Siadat SD, Salmani AS, Aghasadeghi MR. Brucellosis Vaccines: An Overview. *Zoonosis Dr. Jacob Lorenzo-Morales (Ed), Rijeka. InTech*, 2012; s. 143–167.