

■ Orijinal Makale

Endemik olduğu bir bölgeden 83 olgu ile brusella enfeksiyonu

Eighty-three cases of brucella infection from an endemic region

Meyha Şahin^{1*} , Selcan Cesur² , Serkan Enki³ 

¹ Şırnak Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Şırnak, Türkiye

² Cizre Dr. Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Şırnak, Türkiye

³ Şırnak Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Şırnak, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Meyha Şahin E-posta: meyhasahin@hotmail.com ORCID: 0000-0003-4147-3587

Gönderim: 24 Mart 2019 Kabul: 14 Mayıs 2019

ÖZ

Amaç: Brusella enfeksiyonu; dünya genelindeki en yaygın bakteriyel zoonoz olup ülkemizde de yüksek görülme oranları ile bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Biz de çalışmamızda brusellozun ülkemizde sık görüldüğü bölgelerden biri olan Şırnak ilindeki olguları irdeledik.

Gereç ve Yöntem: İkinci basamak bir hastanenin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğine Ekim 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran, ayaktan ve yatarak takip edilen 83 brusella ile enfekte hastanın olası risk faktörleri, başvuru şikayetleri, şikayetlerin başlama zamanı, klinik bulguları, gelişen komplikasyonları ve başlanan tedavileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 83 hastanın %61,4'ü (51/83) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 35,3 (15-84) saptandı. Brusella enfeksiyonuna en çok ev hanımlarında rastlandı (%39,7) ve en yaygın risk faktörü taze peynir tüketimi idi (%78,3). En sık görülen semptom ise yaygın kas ve eklem ağrısı idi. İkili ve üçlü kombinasyonlar şeklinde 13 farklı tedavi rejimi uygulandı, hastaların %13,2'sinde çeşitli nedenlerle tedavi değişikliği yapıldı. Brusella ile enfekte hastaların %30,1'inde hepatit, %13,2'sinde kemik eklem tutulumu saptandı. Osteoartiküler tutulumu olanlarda; eritrosit sedimantasyon hızı ($p=0,009$) ve C reaktif protein ($p=0,046$) yüksekliği, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Üç hastada (%3,6) ise epididimoorşit gelişmişti. Hastaların %26,5'inde relaps görüldü.

Sonuç: Özellikle bölgemiz gibi brusella enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü yerlerde nonspesifik semptom ve bulgular ile başvuran hastalarda mutlaka brusella enfeksiyonu akılda tutulmalı ve hastalar bruselloz açısından tetkik edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, komplikasyonlar, relaps

ABSTRACT

Aim: Brucellosis is the most common bacterial zoonosis in all around the world and still a public health threat with high rates of incidence in Turkey. In the present study, we evaluated the brucella infection cases, manifested in Sirnak, one of the regions that brucellosis is common in our country.

Materials and Methods: We retrospectively collected data of 83 outpatients and inpatients who admitted infectious disease department of a second-line hospital between dates of October 2017 and December 2018. We have evaluated possible risk factors for brucellosis, complaints of the patients, the initiation time of the complaints, clinical signs, complications and treatment regimes.

Results: 61.4% (51/83) of the patients included in the study were female. The mean age of the patients was 35.3 (15-84). Brucella infection was most common among housewives (39.7%) and the most common risk factor was fresh dairy cheese consumption (78.3%). The most common symptom was muscle and joint pain. We have applied 13 different treatment regimens in the form of double and triple drug combinations, and treatment of 13.2% of the patients was switched because of various reasons. 30.1% of the patients infected with brucella had hepatitis and 13.2% had osteoarticular involvement. Erythrocyte sedimentation rate ($p = 0.009$) and C reactive protein ($p = 0.046$) were statistically significant high in patients with osteoarticular involvement compared to without. The correlation between higher Erythrocyte sedimentation rate ($p = 0.009$), C reactive protein ($p = 0.046$) values and osteoarticular involvement was statistically significant. Epididymoorchitis was developed in three patients (3,6%). The rate of relapse was 26.5%.

Conclusion: Brucella infection should be kept in mind in patients presenting with nonspecific symptoms, especially in areas where brucella infection is common like our region and patients should be examined for brucellosis.

Keywords: Brucellosis, complications, relapse

GİRİŞ

Brusellozun etkeni; hem insan, hem de hayvanda hastalık yapabilen Gram negatif basil olan *Brucella spp.* olup yıllık yarım milyon enfekte olgu ve bazı ülkelerdeki 10/100000 sıklığına varan prevalansı ile dünya genelindeki en yaygın bakteriyel zoonozdur [1,2]. Akdeniz havzaları, Batı Asya, Ortadoğu, Afrika ve Latin Amerika ülkeleri bruselloz için yüksek endemik bölgelerdir. Türkiye de; hem Akdeniz hem de batı Asya ülkesi olarak brusellozun halen bir halk sağlığı sorunu olarak görüldüğü bölgelerden biridir [3].

Bruselloz; insana hayvanlardan birçok yolla bulaşabilir. Enfekte etlerin veya süt/süt ürünlerinin ağızdan alınması, enfekte hayvan dokuları ile bütünlüğü bozulmuş cilt veya mukozanın teması ve enfekte aerosollerin inhalasyonu ile bulaşır. Pastörize edilmemiş çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ise en yaygın bulaş şeklidir [4,5].

Bruselloz; asemptomatik seyirden ciddi ve ölümcül bir tabloya kadar birçok farklı klinikle seyredabilen sistemik bir hastalıktır. Ateş, üşüme ve titreme, terleme, yorgunluk, halsizlik, kas ve eklem ağrısı gibi farklı klinik seyirler beklenir. Bu nonspesifik bulguların yanı sıra epididimoorşit ve spondilodiskit gibi bölgesel tutulumlar olabileceği gibi

nörobruselloz veya brusella endokarditi gibi şiddetli tablolar da görülebilir [6,7].

Şırnak ilinin de dahil olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesi; brusellozun endemik olduğu ülkemizde yaygın olarak görüldüğü bölgelerden biridir [8]. Biz de çalışmamızda; brusellozun yaygın olduğu Şırnak ilinde ikinci basamak bir hastaneye çeşitli şikayetler ile başvuran ve brusella enfeksiyonu saptanan hastaları geriye dönük olarak değerlendirdik. Bölgemizdeki bruselloz hastalarında öne çıkan klinik bulguları, olası baskın bulaş yollarını, yaygın risk faktörlerini ve relaps oranlarını saptamayı ve literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şırnak ilinde ikinci basamak bir hastanenin enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliğine Ekim 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran, ayakta ve yatarak takip edilen 83 brusella ile enfekte hastanın olası risk faktörleri, başvuru şikayetleri, şikayetlerin başlama zamanı, klinik bulgular, gelişen komplikasyonlar ve başlanan tedaviler retrospektif olarak incelendi. Veriler; hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

Tablo 1. Brusella ile enfekte hastaların mesleklere göre dağılımı ve olası risk faktörleri

Meslek	n	%
Ev hanımı	33	39,7
Hayvancılık	21	25,3
Çoban	2	2,4
Öğrenci	8	9,6
İnşaat işçisi	2	2,4
Garson	1	1,2
Çalışmıyor	6	7,2
Diğer	10	12
Risk faktörü		
Taze peynir tüketimi	65	78,3
Hayvan teması	38	45,7
Kaynatılmamış süt tüketimi	1	1,2
Tanımlanmamış risk	7	8,4

Tablo 2. Brusella ile enfekte hastaların şikayetleri ve başlangıç zamanı

Şikayetler	n	%
Yaygın kas-eklem ağrısı	81	97,5
Halsizlik	68	81,9
İştahsızlık	66	79,5
Gece terlemesi	65	78,3
Özellikle kalça ve belde ağrı	58	69,8
Kilo kaybı	52	62,6
Ateş	45	54,2
Bulantı-kusma	27	32,5
Skrotal ağrı	3	3,6
Döküntü	0	0
Şikayetlerin başlama süresi		
<8 hafta	74	89,1
8-52hafta	8	9,6
>52 hafta	1	1,2

Hastalardan alınan kanların serumları ayrıldı, serumda bakılan Rose bengal test sonucu pozitif olan hastalara standart tüp agglütinasyonu testi yapıldı. Bu testte kullanılan Brucella Coombs testi SANDWICH ELISA modeli Microagglutinasyon test (Metser, İstanbul) olup, antijeni smooth lipopolisakkarit (LPS) yapıdadır. *Brucella abortus* S99 Smooth-LPS, *Brucella melitensis* biyotip3 ve *Brucella suis*'in insanlarda meydana getirdiği akut ve kronik brusellozun teşhisinde kullanılır. Brusellozda oluşan aglutinin IgG, IgM, IgA ve nonaglutinin IgG ve IgA'yı ortaya çıkarmaktadır. Test sonucu 1/160 ve üzerinde pozitif titre veren sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 yazılımı ile gerçekleştirildi. İki grup arasında sedimantasyon ve crp açısından farklılıkların karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandıysa bağımsız gruplar t-testi, sağlanamadıysa Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 3. Brusella ile enfekte hastalarda başlanan tedavi rejimleri ve takip sırasında değiştirilmesi gereken tedavi rejimleri

	Tedavi rejimleri n (%)	Tedavisi değişenler n	Tedavi değiştirme gerekçesi	
Streptomisin+doksisiklin	21 (23)	3	Tedavi uyumsuzluğu Trombositopeni	2 1
Doksisiklin+rifampisin	38 (45,7)	7	AST/ALT yüksekliği Bulantı-kusma Dişlerde kararma İlaç bulunamaması	4 2 1 2
Doksisiklin+trimetoprim-sulfometoksazol	1 (1,2)			
Doksisiklin+siprofloksasin	1 (1,2)			
Seftriakson+ trimetoprim-sulfometoksazol	1 (1,2)	1	Allerji	1
Streptomisin + trimetoprim-sulfometoksazol+ rifampisin	1 (1,2)			
Rifampisin+ trimetoprim-sulfometoksazol	3 (3,6)			
Seftriakson+rifampisin	1 (1,2)			
Streptomisin+doksisiklin+rifampisin	1 (1,2)			
Streptomisin+doksisiklin+trimetoprim-sulfometoksazol	5 (6)			
Doksisiklin+rifampisin+trimetoprim-sulfometoksazol	8 (9,6)	2	Kemik iliği baskılanması	1
Rifampisin+ trimetoprim-sulfometoksazol+ siprofloksasin	1 (1,2)			
Streptomisin + trimetoprim-sulfometoksazol	1 (1,2)	1	Tedavi uyumsuzluğu	1

BULGULAR

Çalışmaya alınan 83 hastanın %61,4'ü (51/83) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 35,3 (15-84) saptandı. Hastaların meslekleri ve brusella enfeksiyonu açısından olası risk faktörleri tablo 1'de gösterildiği gibidir. Brusella enfeksiyonu en çok ev hanımlarında rastlanmıştır (%39,7) ve en yaygın risk faktörü taze peynir tüketimidir (%78,3). Hastaların şikayetleri ve bu şikayetlerin başlangıç zamanı **Tablo 2**'de gösterildiği gibidir.

Brusella ile enfekte hastaların %30,1'inde hepatit, %13,2'sinde kemik eklem tutulumu (7 hastada sakroileit, 3 hastada periferik artrit, 2 hastada spondilodiskit) saptandı. Üç hastada (%3,6) ise epididmoorşit gelişmişti.

Hastaların özelliklerine göre, en yüksek uyum oranının yakalanması hedeflenerek 13 farklı tedavi rejimi uygulandı, hastaların %13,2'sinde çeşitli nedenlerle tedavi değişikliği yapıldı. Hastalara başlanan tedavi rejimleri, tedavi değişikliği gereken hastalar ve değişiklik gerekçesi **Tablo 3**'te gösterilmektedir. En sık kullanılan kombinasyonlar streptomisin+doksisiklin ve doksisiklin+rifampisin oldu. En sık tedavi değiştirme nedeni ise aspartat aminotransferaz/ alanin aminotransferaz (AST/ALT) yüksekliği olup en çok doksisiklin+rifampisin kullanımında görüldü. Hastaların tamamı tedaviye klinik yanıt verdi. Hastalar 2 ile 15 ay arasında takip edildi. Takip süresince iki hastamızda relaps

Tablo 4. Brusella ile enfekte hastaların laboratuvar bulguları ve lokal tutulum olan hastalarda laboratuvar bulgularındaki değişiklik

	Tüm hastalar n=83 (%)		Hepatit n=26 (%)		Kemik-eklem n=11 (%)		Epididimit n=3 (%)	
	<40	≥40	<40	≥40	<40	≥40	<40	≥40
ESH (1. Saat)	51 (66)	26 (34)	20 (80)	5 (20)	5 (45)	6 (55)	2 (100)	0
	≤0,5	>0,5	≤0,5	>0,5	≤0,5	>0,5	≤0,5	>0,5
CRP (mg/dl)	29 (47)	54 (53)	5 (19)	21 (81)	1 (9)	10 (91)	1 (33)	2 (67)
	<4000	>10000	<4000	>10000	<4000	>10000	<4000	>10000
Lökosit/uL	4 (5)	13 (16)	4 (15)	2 (8)	0	2 (18)	0	0
	<40	>60	<40	>60	<40	>60	<40	>60
Nötrofil (%)	17 (20)	22 (26)	11 (42)	7 (27)	0	3 (27)	0	0
	<20	>40	<20	>40	<20	>40	<20	>40
Lenfosit (%)	3 (4)	30 (36)	1 (4)	14 (54)	0	2 (18)	0	1 (33)
	<150000	>450000	<150000	>450000	<150000	>450000	<150000	>450000
Trombosit/uL	7 (8)	1 (1)	7 (8)	0	0	1 (9)	0	0
	<12	>14	<12	>14	<12	>14	<12	>14
Hemogloblin (g/dL)	16 (19)	15 (18)	5 (19)	5 (19)	2 (18)	0	0	0

n= toplam hasta sayısı. % oranlar; verisi sistemde eksiksiz bulunan hastalar arasında hesaplanmıştır

gelişti ve ikisi de doksisisiklin+rifampisin kombine tedavisi almaktaydı.

Hastaların laboratuvar bulguları ve lokal tutulum ile giden hastalarda laboratuvar bulgularındaki değişiklikler **Tablo 4**'te verildiği gibidir. Osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastalar eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) açısından karşılaştırıldıklarında; osteoartiküler tutulumu olanlarda ESH (p=0,009) ve CRP (p=0,046) yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Hastaların %26,5'i (22/83) daha önce en az bir kez bruselloz geçirirken, %15,6'sı iki kez, %4,8'i üç kez brusella geçirmiştir. Altı hastada altı ay içinde tekrarlayan bruselloz tablosu görülmüştür. Tekrarlayan bruselloz tablosunda başvuran hastalarda lomber görüntüleme, batin ultrasonografi ve ekokardiyografi yapıldı, odak araştırıldı. Hastaların 2'sinde (%9) spondilodiskit saptanırken, kardiyak tutulum hiçbir olguda saptanmadı. Hastaların %81'i ayaktan takip edilirken, %19'unun yatırılarak gözlenmesi gerekmiştir.

TARTIŞMA

Brusellozun tüm dünyadaki baskın bulaş yolu bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Avusturya'da insanlara bruselloz bulaşının en yaygın nedeni; eğlence amacıyla veya mesleki gereklilik nedeniyle enfekte domuzlarla temas halinde olunmasıdır [9]. Bizim ülkemizde ve İran, Çin, Gürcistan gibi Ortadoğu ve Asya ülkelerinde ise; baskın bulaş şekli koyun veya sığır ile temas edilmesi ve bu enfekte hayvanların ürünlerinin tüketilmesidir [8,10,11,12]. Bölgemizde hayvancılık yapılması ve kaynatılmamış süttan yapılan yöresel taze peynir tüketiminin yaygın olması

brusella enfeksiyonu açısından ciddi risk oluşturmaktadır. Bununla ilişkili olarak brusella enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Baskın bulaş şekli ise hayvan teması veya süt ve süt ürünlerinin tüketimidir. Bulduğumuz coğrafyadaki risk faktörleri bizim olgularımızı da etkilemiş olup, olgularımızın %79,5'inde kaynatılmamış süt ve süt ürünlerinin tüketimi, %45,7'sinde ise hayvan teması öyküsü mevcuttur.

Literatüre bakıldığında bruselloz ile ilişkili en sık rastlanan semptomların; ateş (%55,4-76), artralji (%38-84), miyalji (%12-60), iştahsızlık (%1-49) ve terleme (%15-79) olduğu görülmüştür [13,14,15,16,17]. En sık rastlanan komplikasyon ve bölgesel tutulum ise; kas-eklem tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu (epididimoorşit veya böbrek tutulumu) ve cilt tutulumu olup sırası ile %23,2-69, %2,54-8, %0-17 civarında olduğu görüldü. Santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumları ise daha nadir olsa da, sırası ile %7 ve %1,69 oranlarına kadar izlenebildiği görüldü [8,10,13,15]. Bizim hastalarımız ise; birbirinden farklı ve brusella enfeksiyonuna özgü olmayan çeşitli şikayetler belirtmeler de neredeyse hepsinde (%97,5) yaygın kas ve eklem ağrısı şikayeti, %13,2'sinde ise kas ve eklem tutulumuna dair bulgu vardı. Bunun yanı sıra hastalarımızda ateş (%54,2), iştahsızlık (%79,5), terleme (%78,3) şikayetlerine de sık rastlandı. Olgularımızda cilt, sinir sistemi veya kardiyovasküler sisteme ait komplikasyon veya bölgesel tutulum saptanmadı, kas-eklem sistemine ait tutulum ise %13,2 sıklıkta idi. Üroloji polikliniğine skrotal ağrı şikayeti ile başvuran ve STA pozitif saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilen 3 hastamızda (%3,6) brusella epididimoorşiti saptanmıştır. Bölgeye göre sıklığı %1 ile %6,2 arasında değişmekle birlikte, brusella enfeksiyonunun yaygın görüldüğü bölgelerde skrotal ağrı ile başvuran hastalarda bruselloza bağlı epididimoorşit beklenen komplikasyonlar arasında yer alır [13,14,15,16,17]. Olgularımızda klinik prezentasyonun literatüre benzer şekilde olması ile birlikte komplikasyon ve bölgesel tutulum oranları daha düşük izlendi. Bu durumun; olgularımızın çoğunun akut evrede tanı alması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Olgularımızda akut bruselloz ve relaps oranları literatür ile karşılaştırıldığında yüksek saptandı (**Tablo 5**). Bölgemizde brusella enfeksiyonunun yaygın olması nedeniyle hem hekim hem de hastaların aklına brusella enfeksiyonu kolaylıkla gelmektedir. Erken tanı konmasının ve hastaların daha çok akut evrede yakalanmasının bu durum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalarımızın yüksek relaps oranları; daha önce geçirdikleri aktif brusella enfeksiyonuna ait tedavi bilgileri olmadığı için tedavi uyumu veya tedavi rejimi ile

Tablo 5. Brusella ile enfekte hastaların klinik evre ve relaps oranlarının literatür ile karşılaştırılması

	Akut (%)	Subakut (%)	Kronik (%)	Relaps (%)
Mevcut çalışma (n=83)	89,1	9,6	1,2	26,5
Buzgan ve ark (n=1028) [8]	61,6	21,6	13,6	3,2
Demiroğlu ve ark (n=151) [18]	66,2	23,8	9,9	8
Aydoslu ve ark (n=47) [19]	64	28	9	4
Gur ve ark (n=283) [15]	25	59	16	3,5
Demir ve ark (n=50) [20]	80	16,7	3,3	3,3

ilişkilendirilemedi. Spondilodiskit gelişen her iki hastamızda da tekrarlayan bruselloz saptanmış olup, tekrarlayan brusellozu olan olguların %9'unu oluşturmaktadır. Bu durum, olgularımızın daha önce yetersiz tedavi almış olabileceklerini düşündürdü.

Bosilkovski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ESH osteoartiküler tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Aktuğ Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ESH anlamlı yüksek saptanırken, Hashemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise osteoartiküler tutulumu olanlardaki ESH olmayanlardan anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmemiştir [21,22,23]. Brusella ile enfekte hastalarımızda kemik-eklem tutulumu olanların %55'inde ESH yüksek saptandı. Bizim çalışmamızda da bazı çalışmalarda [21,22] olduğu gibi osteoartiküler tutulumu olanlarda ESH, tutulumu olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, rifampisin, kinolonlar, kloramfenikol, doksisisiklin, streptomisin ve bazı aminoglikozitler; uzun yıllardan beri brusella enfeksiyonu tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Yüksek tedavi başarısızlığı veya nüks oranlarına rağmen halen, bruselloz için standart tedavi rejimleri; sözü edilen antibiyotiklerin kombinasyonundan oluşmaktadır [24]. Biz de hastalarımızda doksisisiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozitler, rifampisin, kinolonlar, seftriaksondan oluşan 13 farklı ikili veya üçlü kombinasyonlar kullandık. 16 hastada relaps nedeniyle tedavide üçlü kombinasyonlar tercih edildi. Ayrıca brusella tedavisinin bel kemiği tedavilerinde yer alan ve gebe hastalarda güvenle tercih ettiğimiz rifampisininin piyasada bulunmaması nedeniyle farklı kombinasyonları deneyimleyebildik. Hastalarımızın tamamında 6-24 hafta tedavi süresi tamamlandıktan sonra klinik yanıt alındı, ancak hastalar henüz relaps oranları gözlenecek kadar takip

edilemedi, relaps oranlarının değerlendirilmesi ve tedavi rejimleri ile ilişkilendirilebilmeleri için daha uzun süre takip edilmelerine ihtiyaç vardı.

SONUÇ

Özellikle bölgemiz gibi brusella enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü yerlerde nonspesifik semptom ve bulgular ile başvuran hastalarda mutlaka brusella enfeksiyonu akılda tutulmalı ve hastalar bruselloz açısından tetkik edilmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gul C, Erdem H. Brucellosis (Brucella species). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015: 2584-2589.
2. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human Brucellosis. Lancet Inf Dis. 2007; 7: 775-786.
3. Çetinkaya Z, Aktepe OC, Çiftçi İH, Demirel R. Seroprevalence of Human brucellosis in a rural Area of Western Anatolia, Turkey. J Health Popul Nutr. 2005; 23(2): 137-141.
4. Vigeant P, Mendelson J, Miller MA. Human to Human Transmission of Brucellosis. Can J Infect Dis. 1995; 6(3): 153-155.
5. Brucellosis: Transmission [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. [erişim 20.11.2018]. cc.
6. Colmenero JD, Reguera JM, Martod F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juárez C. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine. 1996; 75(4): 195-211.
7. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human to Human Transmission of Brucella- a Systemic Review. Tropical Medicine and International Health. 2017; 22(5): 539-546.
8. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H ve ark. Clinic Manifestations and Complications in 1028 cases of Brucellosis: a Retrospective Evaluation and Review of The Literature. Int J Infect Dis. 2010; 4: 469-478.
9. Eales KM, Norton RE, Ketheesan N. Short Report: Brucellosis in Northern Australia. Am J Trop Med Hyg 2010; 83(4): 876-878.

10. Jia B, Zhang F, Lu Y ve ark. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complication. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(5): e0005577. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005577>
11. Akhvlediani T, Clark DV, Chubabria G, Zenaishvili O, Hepburn MJ. The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia. *BMC Infect Dis.* 2010; 10(346).
12. Kassiri H, Amani H, Lotfi M. Epidemiological, laboratory, diagnostic and public health aspects of human brucellosis in western Iran. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013; 3(8): 589-594.
13. Mermut G, Özgenç O, Avcı M ve ark. Clinical Diagnostic and Therapeutic Approaches to Complications of Brucellosis: An Experience of 12 Years. *Med Princ Pract.* 2012; 21: 46-50.
14. Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect.* 2004; 132: 1109-1114.
15. Gur A, Geyik MF, Dikici B ve ark. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J.* 2003; 44(1): 33-44.
16. Pourbagher MA, Pourbagher A, Savas L ve ark. Clinical pattern and abdominal sonographic findings in 251 cases of brucellosis in southern Turkey. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(2): 191-194.
17. Kaya O, Akçam FZ, Avşar K, Tıǧlı A, Yaylı G. Bruselloz: 75 olgunun klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26(6): 623-629.
18. Demiroǧlu YZ, Turunç T, Alişkan H, Çolakoǧlu S, Arslan H. Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases. *Mikrobiyoloji Bul.* 2007; 41(4): 517-527.
19. Aydoslu A, Doǧan Çelik A, Kuloǧlu F, Tansel Ö, Akata F, Tuǧrul M. Kısa bildiri: Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen bruselloz olgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bul.* 2006; 40: 257-263.
20. Işlak Demir M, Kader Ç, Yalçın Çolak N, Kocabıyık O, Erbay A, Eren Gök Ş. Bruselloz olgularının değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Derg.* 2017; 7(3): 47-51.
21. 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): 727-733.
22. Aktug Demir N, Kolgelier D, Sumer S ve ark. Serum annexin A2 levels in acute brucellosis and brucellar spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33(10): 1855-1859.
23. Hashemi SH, Keramat F, Mamani M, Farzam A, Jamal-Omidi S. Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. *Int J Infect Dis.* 2007; 11: 496-500.
24. Meng F, Pan X, Tong W. Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOSE ONE.* 2018;13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191993>

