

## BRUSELLOZ (BÖLÜM 58)

### TANIMI

Bruselloz bakteriyel bir zoonozdur, hayvanlardan insanlara doğrudan veya dolaylı, ağırlıklı olarak enfekte geviş getiren evcil hayvanlardan ve domuzdan bulaşır. Hastalık halk arasında inişli çıkışlı ateşi nedeniyle dalgalı veya ondülan ateş olarak tanınır. Hastalığın hayvan rezervuarları birkaç ülke dışında dünya çapında eradike edilmiştir. Bruselloz genellikle akut ateşle seyreden bir hastalık olarak bilinmesine rağmen klinik bulgular çok farklı ve tanıda yol gösteren semptomlar yararlı olmayabilir. Bu nedenle genellikle klinik tanı bakteryolojik ve/veya serolojik test sonuçları ile desteklenmesi gerekir.

### ETYOLOJİK ETKENLER

İnsan brusellozuna brusella suşları neden olur; *B. melitensis* insanlarda sık görülen semptomatik hastalığa neden olan ve ana kaynakları koyun, keçi ve deve; *B. abortus* genellikle sığır ve mandadan bulaşır, *B. suis* domuzlardan fakat bir varyantı geyik, ren geyiğinden ve diğer kemirgenlerden bulaşır ve *B. canis* genellikle köpeklerden bulaşır. Koyunlarda üreme ile ilgili hastalığa neden olan *B. ovis* ve çöl kemiricileri için spesifik olan *B. neotomae* açıkça insanlar için hastalık oluşturduğu bildirilmemiş. Deniz memelilerinden izole edilen diğer brusellalar ve iki yeni tür *B. cetaceae* ve *B. pinnipediae* ileri sürülmüş. İleri sürülen bu türlere bağlı olarak laboratuvarında kazanılan en az bir insan hastalığı tanımlanmış ve bu doğal enfeksiyon kolay anlaşılır olgu olarak rapor edilmiş. Deniz memelilerinde yaygın olarak görülen enfeksiyonlar gibi, daha fazla zoonotik enfeksiyon tespit edilebilir.

Brusellaların tümü küçük, gram negatif, kapsülsüz, spor oluşturmeyen kok ve basil şeklindedir. Brusellalar 37° C'de pepton içerikli bir besi yerinde anaerob şartlarda ürerler; bazı tiplerinin üremesi için besi yerine CO<sub>2</sub> ilave edilmesi gerekir. Brusella in vivo fakültatif hücre içi parazit gibi davranır. Bu organizmalar güneş ışığı, iyonize radyasyon ve orta derecede ısıya duyarlı olup; kaynatma ve pastörizasyon ile ölürler ancak donma ve kuruluğa karşı dirençlidirler. Kuruluğa karşı dirençli olmaları brusellaları aerosol formda stabil hale getirerek havadaki geçişini kolaylaştırır. Organizmalar keçi ve koyun sütünden yapılan yumuşak (taze) peynirde en az 2 aydan daha fazla sürede yaşayabilir; enfekte idrar, vajinal akıntı ve plesental veya fetal dokular ile kirlenmiş kuru toprakta en az 6 hafta süreyle; toprak ve sıvı gübrede, serin ve karanlık şartlarda en az 6 ay süreyle canlılığını korur. Brusella optimal şartlar altında yaygın olarak kullanılan birçok dezenfektan tarafından inhibe olur ancak büyük olasılıkla düşük sıcaklıklarda veya çok daha dayanıklı ağır organik kirlenmede çok daha dirençli olabilir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Bruselloz evcil hayvanlardaki prevalansı ile yakından ilgili olarak gelişen bir zoonozdur. İnsan brusellozunun gerçek küresel prevalansı tanı tutarsızlığı ve birçok ülkede raporlama ve gözetim sisteminin yetersizliği nedeniyle bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde bile, gerçek insidansı bildirilen sayıdan 10-20 kat daha yüksek olabilir. Dünyanın pek çok bölgesinde büyük baş hayvan brusellozu kontrol program hedeflenmiş ve Avustralya, Yeni Zelanda, Bulgaristan, Kanada, Kıbrıs, İngiltere (Kanal ülkeleri dahil), Japonya, Lüksemburg, Romanya, İskandinav ülkeleri, İsviçre ve Çek ve Slovak cumhuriyetlerinde sığır popülasyonunda eradike edilmiştir. Amerika Birleşik devletleri'nde ve birçok Batı Avrupa ülkesinde insidansı oldukça düşük olup, dünyanın diğer bölgelerindeki rakamların altındadır. Ekonomik değişikliklerin ardından son yıllarda hastalığın tekrar ortaya çıktığı kanıtı vardır ve İrlanda'da yeni salgınlar da meydana gelmiştir. Keçi ve koyun popülasyonundan *B. melitensis* enfeksiyonunu azaltma çabaları daha az başarılı olmuştur. Bu çabalar ekonomik ve politik şartların değişen dalgalanma eğilimi nedeniyle yoğun aşı programlarının başarısını engellemiştir. Bazı ülkelerde (örneğin İsrail'de) *B. melitensis* sığırlarda ciddi salgınlara neden olmuştur. *B. melitensis* ile enfeksiyonlar Akdeniz ülkelerinde, batı, güney ve orta Asya, Afrika'nın bazı bölgelerinde, Güney ve orta Amerika'da hala önemli bir halk sağlığı problemidir.

İnsan brusellozu genellikle meslek ile ilişkili enfekte hayvanlardan veya bu hayvanlardan elde edilen ürünler ile bulaşır. Çiftçiler, çobanlar, keçi çobanları, veterinerler ve endemik bölgelerde kesimhane ve et işleme tesislerinde çalışanlar mesleksel enfeksiyona maruz kalmaktadır. Bu şartlar altında çevresel kontaminasyondan gıda kaynaklı enfeksiyonları ayırt etmek genellikle zordur, ancak hayvancılıkla uğraşan bireyin aile üyeleri risk altında olabilir. Kùltürlerin ekimini ve enfekte örnekleri elle çalışan laboratuvar çalışanları da risk altındadır. Seyahat edenler ve şehirlerde oturanların genellikle kontamine olmuş gıdaları tüketimi yoluyla enfeksiyon kazanırlar. Hastalığın eradike edildiği ÷lkelerde, yeni vakalar genellikle yurt dışından edinilir. Süt ürünleri, özellikle taze (yumuşak) peynirler, pastörize edilmemiş süt ve dondurma enfeksiyondan en çok sorumlu kaynaklardır; çiğ et ve kemik iliği olağanüstü şartlar altında kaynak olabilir. Fetal kökenli malzemeler kullanılarak kozmetik tedaviler yoluyla edinilen enfeksiyonlar bildirilmiştir. Kişiden kişiye kan veya doku (organ) bağışı ile enfeksiyon bulaşması son derece nadirdir. Brusella kronik intraselüler bir enfeksiyon olmasına rağmen HIV enfeksiyonu veya diğer nedenlere bağlı immün yetmezliği olan bireyler arasında artış sıklığı veya şiddeti konusunda hiçbir kanıt yoktur.

Brusella sindirim yolu, inhalasyon, mukoza ve perkütan yolla edinilebilir. *B. abortus* ( 19 ve RB51) ve *B. melitensis* (Rev 1) canlı aşılarının hayvanlara uygulaması esnasında kaza sonucu iğne batması ile hastalığa neden olabilir. Birçok ÷lke tarafından *B. melitensis* ve *B.suis* biyolojik silah olarak terörizm ağısından kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu ihtimal ani ağıklanamayan salgınlar esnasında göz önünde bulundurulmalıdır.

### **BAĞIŞIKLIK VE PATOGENEZ**

Brusellaya maruziyet durumunda hem hücresel hem de humoral immünite yanıtı oluşur. İnsan brusellozuna karşı koruyucu bağışıklık mekanizmaları deney hayvanlarında belgelenenlere benzer olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon ve onun sonuçlarına karşı oluşan yanıt enfekte suşun virölansı, fazı ve türünden etkilenir. *B.suis* ve *B.abortus* arasında hücreye giriş şekli, müteakib bölümlendirme ve süreç arasında farklılıklar rapor edilmiştir. Antikorlar bakterisid etki ve polimorf nükleer ve mononükleer fagositler tarafından fagositozu kolaylaştırma yoluyla ekstraselüler brusella klirensini sağlar ancak antikorlar enfeksiyonu tek başına yok edemez. Organizmalar makrofaj ve diğer hücreler tarafından tutulduğundan kalıcı hücre içi enfeksiyon oluşturabilirler. Önemli hedef hücre makrofaj ve hücre içi öldürmeyi baskılamak için bakteriyel mekanizmalar ve apoptozis çok büyük intraselüler yığılmalarla sonuçlanır. Oponize edilen bakteriler aktif olarak nötrofil granülosit ve monositler tarafından fagosite edilir. Bu ve diğer hücreler ise spesifik reseptörler aracılığıyla Fc, C3, fibronektin ve mannoz bağlayıcı proteinler dahil olmak üzere başlangıç bağlanma yerine bağlanır. Oponize edilmiş ama oponize olmamış bakteriler oksidatif patlama içindeki fagositleri tetikler. Oponize olmayan bakteriler benzer reseptörler aracılığıyla ama çok düşük verimlilikte özümserler. Düzgün suşlar lipid ortam aracılığıyla konak hücrelerine girerler. Düzgün LPS, B-siklik gluklan ve muhtemelen invazyon attachment protein (IaIB) bu sürece dahil olur. Enfeksiyonun başlangıcında sitotoksik lenfosit ve aktive makrofajların erken uyarılması ile Tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretilir, bu hücreler intraselüler brusellaları öldürebilir (muhtemelen esas olarak ve nitrojen ara ürünü üreterek) ve enfeksiyonu temizleyebilirler. Ancak virölün brusella hücreleri TNF- $\alpha$  cevabını ve bu durumda makrofaj aktivasyonuna bağlı enfeksiyon kontrolünü ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) cevabını engelleyebilir. İnterlökin 12 (IL12) gibi sitokinler makrofaj aktivasyonunu stimüle etmek ve TH1 tip cevabı zorlayarak IFN- $\gamma$  üretimini teşvik eder. Enflamatuvar sitokinler IL4, IL6 ve IL 10 dahil olmak üzere koruyucu yanıtı baskılar. Diğer hücreiçi enfeksiyon türlerinde olduğu gibi, brusellanın ilk replikasyonu giriş noktasının lenf nodlarının boşaldığı hücrelerin içinde yer aldığı varsayılır. Takiben hematogen yayılma retikulo-endotelial sistem, kas-iskelet dokuları ve genito-üriner sistem en sık tutulan sistemler olmasına rağmen, neredeyse vücudun herhangi bir yerinde kronik lokalize enfeksiyona yol ağabilir. Brusellada hem akut hem kronik enflamatuvar cevap ve lokal doku yanıtı, nekroz ve kazeifikasyon olsun veya olmasın gelişir. Apseler özellikle kronik lokalize enfeksiyonlarda gelişebilir.

Brusellanın patojenitesi tam olarak karakterize edilememiş ve brusellanın klinik belirtilerinin altta yatan mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Organizmanın hayatta kalma stratejisi monosit hücreleri içinde yaşama izni veren süreçler üzerine odaklanmaktadır. Sıradışı bir O zinciri olan brusella lipopolisakkariti (LPS) ve kor lipit kompozisyonu nispeten düşük endotoksin etkinliğe sahiptir ve pirojenitede ve fagositozda dirençte ve immünitesi zayıf konağın serum öldürme yeteneğinde anahtar rol oynar. LPS fagosome-lizozom füzyonunu baskılayarak ve intraselüler çoğalmanın yer aldığı endoplazmik retikulum içine yerleşen bakterileri yönlendirmede önemli bir rol aldığına inanılıyor. Spesifik eksotoksinler henüz izole edilememiş ama hücre içindeki yaşamı düzenleyen tip IV sekresyon sistemi (VirB) ve alışveriş tespit edilmiştir. *B.abortusta* bu sistem ekstraselüler etkinleştirilebilir fakat *B.suis*'te sadece hücre içi büyüme sırasında (düşük Ph'da) aktive olur. Brusella daha sonra fagosomdaki organizmaların canlı kalmasını kolaylaştıran aside dirençli proteinler üreterek ve reaktif oksijen ara maddelerine karşı direnci arttırabilir. Virülan brusella defensinlere (bakteri, virüs ve mantarlara karşı aktif olan sistinden zengin proteinlerden biri) dirençlidir ve reaktif oksijen ara maddelerine karşı dirençlerini arttıran bakır-çinko (Cu-Zn) süperoksit dizmutaz üretirler.

### **KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Bruselloz hemen hemen her zaman, özellikle geceleri bol terleme ile birlikte ateşe neden olabilir. Endemik olduğu bölgelerde, ateşe neden olan bir çok hastalıktan ayırmak zor olabilir. Ancak ondokuzuncu yüzyılda brusellozu tifo ve sıtma gibi diğer tropikal hastalıklardan ayıran iki özellik tanındı. 1. Tedavi edilmemiş bruselloz hastalarında ateşli bir dönemi takip eden ve haftalarca süren ateşsiz bir seyir gösteren dönem görülür. 2. brusella ateşi hastaların yaklaşık olarak yarısında kas iskelet sistemi semptom ve bulguları ile birlikte dir.

Farklı türlerin neden olduğu klinik sendromlar benzer olmakla birlikte, *B. melitensis* daha akut ve agresif bir tabloya, *B.suis* fokal apse oluşumuna eğilimlidir. *B.abortus* enfeksiyonları daha sinsi başlangıçlı ve kronik hale gelme olasılığı daha yüksektir.

Kuluçka dönemi bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir ve ateş ve diğer belirtiler ani veya sinsi olabilir. Ateş ve terleme ile birlikte hastalarda giderek apati ve yorgunluk, iştah ve kilo kaybı ve spesifik olmayan miyalji, baş ağrısı ve titreme görülebilir. Genel olarak brusellozun seyri şu üç durumdan birine uyar: 1. genç bir hastada tifo benzeri ateşli hastalık ancak tifodan daha az şiddetli ateş ve tipik olarak diz ve kalçada akut monoartrit 2. çocuk bir hastada uzun süren ateş ve halsizlik 3. yaşlı bir hastada bel ve kalçada ağrı. Endemik bir bölgede (örneğin Ortadoğu'da) klinik olarak ateş ve yürüme zorluğu olan birinde aksi ispat edilinceye kadar bruselloz olarak kabul edilmelidir.

Teşhis için hastanın geçmişinde ipuçları endemik bir bölgeye seyahat, bir mikrobiyoloji laboratuvarında çalışmak, pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi (taze yumuşak peynir dahil), hayvanlarla temas ve endemik bir ortamda, ailede benzer hastalık hikayesini kapsamalı.

Fokal belirti hastaların çoğunda görülür. En yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve periferik ve aksiyal iskelette fizik bulgularıdır (vakaların %40'da). Osteomyelit daha yaygın olarak servikal ve üst torasik omurgadan daha çok omurganın lomber ve alt torakal vertebralarını tutar. Septik artrit olarak etkilenen en yaygın eklemler diz, kalça, sakroiliak, omuz ve sternoklavikular eklemdir; model monoartrit veya poliartirit olabilir. Osteomyelite ayrıca septik artrit eşlik edebilir.

Vertebral osteomyelit veya septik artritın olağan sebeplere ek olarak en önemli ayırıcı tanısı tüberkülozdur. Brusella tedavi etmek için kullanılan birçok antimikrobiyal ajan tüberküloz tedavisinde de kullanıldığı için bu durum prognoz kadar tedaviye etkilediği için bu durum tedavi esnasında göz önünde bulundurulmalı. Brusellada septik artrit küçük perikapsüler erozyonlar ile başlar ve yavaş yavaş ilerler. Vertebra üst ön ucunda erozyonlar tipik olarak belirginleşen ilk özelliklerdir ve sonunda tüm vertebranın sklerozu ile sonuçlanır. Anterior osteofitler nihayetinde gelişebilir ancak spinal kord üzerindeki vertebral yıkım veya sıkışma nadirdir ve genellikle tüberkülozu düşündürür. **Tablo 1**

Diğer sistemler tifoya benzeyen bir şekilde tutulabilir. Hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde genellikle göğüs filmi üzerinde birkaç değişiklik ile kuru öksürük vardır ancak pnömoni, ampiyem,

intratorasik adenopati veya akciğer apsesi gelişebilir. Hastaların dörtte birinde hepatosplenomegali ve %10-20'de belirgin lenfadenopati vardır; ayırıcı tanıda Epstein-Barr virüsü, toksoplazma, ve cytomegalo virüsünün; HIV enfeksiyonu veya tüberküloz gibi hastalıkların neden olduğu glandüler ateşli hastalıklar dahil edilmelidir. Erkeklerin %10 kadarında akut epididimo-orşit var ve bu kabakkulak ve torsiyon gibi cerrahi sorunlardan ayırt edilmelidir. Prostatit, seminal veziküllerin enflamasyonu, salpenjit ve piyelonefrit gelişebilir. Enfekte gebe kadınlar arasında fetal kayıp insidansında artış olmasına rağmen teratojenite yaptığı bildirilmemiş ve düşük yapma eğilimi insanlarda çiftlik hayvanlarına göre daha az görülür.

Nörolojik tutulum yaygındır, depresyon ve letarjinin tedaviden sonrasına kadar doktor veya hastalar tarafındanda ciddiyetinin gerçek durumu bildirilmemiş. Hastaların küçük bir bölümünde neurotüberküloz veya enfeksiyöz olmayan koşulları ve intraserebral apse ile komplike olabilen, kranial sinir tutulumu veya rüptüre mikotik anevrizmayı taklit eden lenfositik meningoensefalit gelişir.

Endokardit vakaların %1'de oluşur, genellikle en sık aort kapağını etkiler(doğal veya protez). Vücudun herhangi bir yerinde metastatik apse veya enflamasyon oluşumu eşlik edebilir; özellikle kadın memesi ve troid bezi sık etkilenir. Spesifik olmayan makülopapüler döküntü ve diğer deri bulguları nadirdir ve mevcudiyeti halinde bile nadiren hasta tarafından fark edilir.

## TANI

Brusellozun klinik tablosu belirleyici olmadığı için tanı potansiyel maruziyet geçmişi, hastalık ile uyumlu bir klinik tablo ve kanıtlayıcı laboratuvar bulgulara dayalı olmalıdır. rutin biyokimya tetkikleri genellikle normal sınırlardadır ancak karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri yükselebilir. periferik lökosit sayısı rölatif lenfositoz ile genellikle normal veya düşüktür. Hafif anemi bildirilmiş. Trombositopeni ve yaygın intravasküler küagülasyon ile fibrinojen yıkım ürünlerinde artışı gelişebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif Protein (CRP) düzeyleri genellikle normal ama artmış olabilir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) veya eklem sıvısı gibi vücut sıvılarında lenfosit ve glukoz seviyesi normalden düşüktür. Yüksek adenozin deaminaz (ADA) seviyesi brusellozda da bulunabilir, bu durumda tüberküloz menenjitten ayırt etmek için kullanılamaz. Dokuların biyopsi örneklerinde örneğin lenf nodu veya karaciğer gibi asit/alkole dirençli basil olmaksızın non-kazifiye granülomlar görülebilir. Kemik hastalığının radyolojik özellikleri geç gelişir ve tüberküloz veya septik artritinden diğer nedenlerinden daha hafif, kemik ve eklemde daha az yıkım oluşturur. İzotop tarama normal grafiden daha duyarlıdır ve başarılı bir tedaviden sonra olumlu sonuç vermeye devam eder.

Kan, BOS, kemik iliği, eklem sıvısı, doku aspirasyonu ve biyopsi örneklerinden tanımlayıcı ve izolasyon girişimi genellikle olguların % 50-70'de başarılıdır. Çift kültür (sırasıyla normal ve %10 CO<sub>2</sub> ortamda) 6 haftadan uzun bir süre inkübe edilmelidir. Kültür yapılmadan önce hücrelerin parçalanması ve yoğunlaştırılması izolasyon oranını arttırabilir. Modern radyometrik olmayan veya benzeri sinyalizasyon sistemleri (örneğin Bactec) kültürler genellikle 7-10 gün içinde pozitif sonuç verir fakat sonuç negatif olduğu bildirilmeden önce en az üç hafta boyunca inkübasyona devam edilmelidir. Bütün kültürler riskli patojenlere yönelik uygun korunma koşulları altında ele alınmalıdır. Tanı laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan striplerle *agrobacterium*, *Ochrobacterium* veya *Psychrobacter (Moraxella) phenylpyruvicus* bakterileri brusella türleri olarak yanlış rapor edilebilir.

Periferik kan bazlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) bakteriyemiye tespit etmek, relapsı önceden tahmin etmek ve kronik brusellozu dışlamak için büyük bir potansiyele sahiptir. PZR muhtemelen daha hassas ve kan kültüründen kesinlikle daha hızlı ve kültürün taşıdığı biyolojik tehlike riski taşımıyor. Nükleik asit amplifikasyon teknikleri oldukça yaygın kullanılmasına rağmen tek bir standart prosedür kabul edilmemiştir. 16 S bölgesini kodlayan genler arasındaki alan, 23S ribozomal RNA ( rrs-rrl), dış membran proteini Omp2, ek kısım IS711 ve protein BCSP31 içeren primerler spesifik ve duyarlıdır. Kan ve diğer dokular analiz için en uygun örneklerdir.

Serolojik inceleme genellikle brusellada sadece pozitif bir laboratuvar bulgusu sağlamaktadır.

Akut enfeksiyonda en erken İgM ve daha sonra İgG ve İgA ortaya çıkar. Bu antikorların tümü aglütinasyon testlerinin tüp, lam veya mikroaglütinasyon ile yapılmış olmasına bakılmaksızın aglütinasyon testlerinde bulunur. Bu aşamada hastaların çoğunda saptanabilir aglütininler var. Hastalık ilerledikçe İgM antikorları azalır ve İgG ve İgA değişir ve alt sınıf dağılımı değişir. Hastalığın sonunda aglütinasyon titreleri azalır veya belirlenemez Bununla beraber, antikorlar kompleman fiksasyon testi, Coombs antiglobülin testi ve Enzyme Linked İmmunosorbent assay (ELİSA) kapsayan alternatif testlerle tespit edilebilir. Tanı için kesin bir sınır (cut off) değeri yoktur. Aksine maruziyet hikayesi ve klinik bulguların yorumlanması gerekmektedir. Endemik bölgelerde veya potansiyel mesleki maruziyet durumunda 1/320-1/640 Wright aglütinasyon veya daha yüksek değerler tanı koydurucudur; endemik olmayan bölgelerde 1/160 titresi anlamlı kabul edilir. Testin 2-4 hafta sonra tekrarlanması durumunda yükselen bir titre gösterebilir.

Merkezlerin çoğunda standart aglütinasyon testi (SAT) hala serolojik tanı yöntemidir, bazı araştırmacıların rose bengal testine güvenmesine rağmen, insan hastalığı için tam anlamıyla onaylanmamış. Anti-Brusella İgM akut enfeksiyon tanısında faydalıdır ancak semptomları bir kaç ay süren enfeksiyonlarda daha az duyarlıdır. Endemik bölgelerde akut bakteriyemisi olan hastaların %90'dan fazlasında SAT titresi en az 1/320'dir.

Dominant antijene karşı Brusella lipopolisakarit O zincir antikorunu antijen olarak düzgün B.abortus hücreleri kullanılarak tüm konvansiyel testlerle tespit edilebilir. B.abortus'un B.melitensis ve B.suis ile çapraz reaksiyon oluşturduğu için bu antijenlerle testleri tekrarlama avantajı yoktur. Ayrıca bazı diğer gram-negatif bakterilerin O zinciri ile de *E.coli* 0157 dahil olmak üzere, *Francisella tularensis*, *Salmonelle enterica* grup N, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Vibrio cholerae* çapraz reaksiyon oluşturur. *B.canis* ve *B.ovis* gibi pürüzlü brusella suşları ile hücre yüzey antijenleri arasında çapraz reaksiyonlar gerçekleşmez; bu türler için serolojik testler her birinden hazırlanan antijenler kullanılmalıdır. Birçok protein antijeni tüm brusella suşları tarafından paylaşılır ve bazısı *Ochrobactrum* türlerinde yaygındır. Proteine karşı immüno blot ekstreleri ayırtıcı test olarak önerilmekte ancak kullanım için henüz hiçbir prosedür mevcut değil.

### **BRUSELLOZUN TEDAVİSİ**

Antimikrobiyal tedavinin genel amacı mevcut enfeksiyonu tedavi etmek, enfeksiyon ve semptomlarını hafifletmek ve nüksü önlemektir. Fokal enfeksiyon tabloları spesifik müdahaleye ek olarak daha uzun süreli ve kişiye özel antibiyotik tedavisi gerektirebilir. Buna ek olarak, tüberküloz her zaman dışlanmalıdır veya direncin ortaya çıkmasını önlemek için tüberküloza karşı aktif ilaçlar tedaviye eklenmemeli (örneğin rifampin'in tek başına kullanımı) veya tüberküloza karşı tam bir tedavi rejimi uygulanmalıdır.

Streptomisin ile monoterapisinin erken sonuçları bu tedavi ile nüksün sık olduğunun gösterilmesi nedeniyle tetrasiklinler ile ikili tedavi standart hale gelmiş. Bu hala en etkili kombinasyondur fakat yerel veya ulusal politikalara bağlı alternatif olarak tüberküloz olmayan enfeksiyonların tedavisi için rifampin kullanılabilir. Florokinolonların antimikrobiyal etkinliği genellikle in-vitro testlerle tespit edilmesine karşın bu grubun çoğu üyesinin in-vitro aktivitesi ve beyaz hücrelere penetrasyonu iyi olmasına rağmen kullanımı tartışmalıdır. Düşük intra-vakuolar pH bu ajanların düşük performansında muhtemel bir faktördür.

Erişkin bir hastada fokal yerleşimi olmayan akut bruselloz için (enfeksiyon süresi <1 ay) en az iki antimikrobiyal ajan birlikte 6 haftalık bir süre ile uygulanması gereklidir. Fokal yerleşimi olan veya komplike hastalığın tedavisi üç aydan daha uzun olması gerekmektedir. Tedavi rejimine uyum çok önemlidir ve tedaviye uyumsuzluk hemen hemen tüm olgularda tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir; bu tür başarısızlık nadiren ilaç direncinin ortaya çıkmasına neden olmakla beraber Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'e karşı bir merkezden direnç bildirilmiş. İki ajanın 3 haftalık uygulanması ile 6 haftalık tedavi kadar tedavi seyri ve relapsların önlenmesinde etkili olduğuna dair iyi retrospektif kanıtlar olmasına rağmen bu durum henüz prospektif çalışmalarla kanıtlanmamış.

Erişkinlerde brusellozun tedavisi için altın standart streptomisin (0.75- 1 gr/gün 14-21 gün) ile

birlikte doksisisiklin ( 100 mg günde 2 kez 6 hafta ) tedavisidir. Hem klinik çalışmalar ve hem de gözleme dayalı çalışmalarda, böyle bir tedaviyi takiben hastaların %5-10'da relaps gelişmekte. Klasik alternatif bir rejim ( ve Dünya Sağlık Örgütü Önerisi ) rifampin (600-900 mg/gün) ve doksisisiklin (100 mg günde iki kez) 6 hafta boyunca. Çalışmalarda relaps/başarısızlık oran yaklaşık olarak %10 civarındadır ancak çalışma dışı bildirimlerde %20'den fazladır çünkü muhtemelen birlikte uygulanan rifampin doksisisiklin düzeylerini azaltması ve klirens oranlarını yükseltmesinden kaynaklanmaktadır. Tetrasiklini tolare edemiyen veya alamayan hastalar ( çocuklar, hamile kadınlar) tetrasiklin yerine yüksek doz TMP-SMX (yetişkinler için günde 2-3 fort tablet günde 2 kez, çocuklarda kiloya göre ) verilebilir.

Çalışmalar incelendiğinde diğer aminoglikozitler örneğin netilmisin veya gentamisin 5-6 mg/kg gün dozunda en az 2 hafta streptomisin yerine kullanılabilir (yetişkinlerde daha kısa süreli uygulamalar yüksek başarısızlık oranları ile ilişkilendirilmiş). Komplike olmayan hastalığı olan çocuklarda 5-7 günlük gentamisin ve ( 3 haftalık TMP-SMX ) muhtemelen yeterlidir. İlk çalışmalarda florokinolonların tek başına kullanılması hayal kırıklığına yol açtı ancak yüksek doz ofloksasin (400 mg günde 2 kez) veya siprofloksasin (500 mg günde 2 kez), rifampin ile birlikte verilince yetişkinler için verilen diğer 6 haftalık rejimlere alternatif olarak kabul edilebilir.

Brusellaya bağlı olarak gelişen belirgin nörolojik hastalık uzun süreli tedavi gerektirir (örneğin 3-6 ay), genellikle standart bir rejim ile birlikte seftriakson takviyesi. Brusella endokarditi en az üç ajanla tedavi edilir ( aminoglikozit, tetrasiklin ve rifampin ) ve birçok uzman kapak replasmanı ihtiyacını azaltmak için tedaviye seftriakson ve/veya bir florokinolon ekliyor. Tedavi genellikle en az 6 ay ve tedaviyi kesmek için klinik sonlanım noktasını tanımlamak genellikle zordur. Cerrahi müdahale hala protez kalp kapak ve protez eklem enfeksiyon vakalarının çoğu için gereklidir.

Brusellaya maruz kalma sonrası profilaksiye ait rehberlik edecek hiçbir kanıt yoktur (örneğin laboratuvarında), yanlışlıkla hayvanları için bağışıklama kullanımı için tasarlanmış canlı aşı veya kasıtlı olarak yayımlanan brusella. Uzmanların çoğu düşük riskli bir maruziyet sonrası 3 haftalık rifampin artı doksasiklin uygulamasını (örneğin nonspesifik bir laboratuvar kazası) ve yüksek riskli bir maruziyet sonrası 6 haftalık uygulama (aerosol veya enjekte malzeme) önermekte. Bununla birlikte bu tür rejimler iyi tolere edilemez ve bunun yerine aynı sürede doksasiklin monoterapisi uygulanabilir.

### **PROGNOZ VE TAKİP**

Relaps tedaviye uyumu kötü olan hastalarda %30'a kadar oluşur. Bu nedenle baş vuran hastalarda ideal olarak nüksü tespit etmek için 2 yılın üzerinde bir süre için klinik izlenmeli ve başlangıçta kullanılan aynı tedavi uzun dönemli bir süre için uygulanmalıdır. Hastanın sağlıklı ve vücut ağırlığı relapsın yokluğunu değerlendirmek için serolojiden daha yararlı bir rehberdir. SAT ile IgG antikor düzeyleri ve varyantları düzeyi başarılı bir tedaviden sonra 2 yıldan daha uzun süre varlığını sürdürebilir. Kompleman fiksasyon titreleri genellikle tedavinin birinci yılında normal seviyelere iner. İmmünite kalıcı değil; hastalar tekrarlanan maruziyet sonucunda yeniden enfekte olabilirler. Hastaların %1'den azı bruselladan ölür. Bruselladan ölüm olduğu zaman, genellikle kardiyak bir tutulum sonucu; daha nadiren şiddetli nörolojik hastalıktan kaynaklanır. Düşük mortalite oranına rağmen, brusellanın iyileşmesi yavaştır ve hastalık uzun süreli hareketsizlik ile bunun sonucunda ailevi ve ekonomik kayıplara neden olabilir.

Başarılı bir tedaviden sonra uzun süreli kronik brusella durumunun varlığı tartışmalıdır. Bu durumdaki hastaların değerlendirilmesinde ( brusella için genellikle bu işle ilgili maruziyet), yalandan hasta numarası yapmak (temaruz), nonspesifik yorgunluk sendromu ve diğer aşırı terleme sendromları örneğin alkol bağımlılığı ve obezite gibi durumlar dikkate alınmalı. Gelecekte brusella antijen veya DNA'nı tespit etmek için daha uygun duyarlı testler kullanılarak devam eden enfeksiyonu olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.

### **KORUNMA**

B.abortus 19BA veya 104M suşu gibi zayıflatılmış canlı brusella suşlarına dayalı aşılar yüksek riskli popülasyonu korumak için kullanılmış fakat sadece kısa süreli etkinlik ve yüksek oranda

reaksiyonlar göstermiş. subünit aşılar geliştirildi ama bunların değeri güvensiz ve şu an için tavsiye edilmemektedir. Bu alandaki araştırmalar biodefense (biyolojik ajanlar kullanılarak saldırılara karşı savunma önlemleri alınması dahil prosedürleri ) tarafından teşvik edilmiş (bölüm 6'da) ve bazı yeni ürünler verebilir, bunlardan birisi B.melitensis suşu'nun 16 M canlı zayıflatılmış WR 201 varyantına dayalı olabilir. Evcil hayvanları korumanın başlıca dayanağı ulusal taahhüt ile enfekte hayvan sürülerinin/sürülerin kesimi ( sahiplerine tazminat ödenerek), hayvan hareketlerinin kontrolü ve hayvanların aktif bağışıklanması ile sağlanabilir. Bu önlemler genelde insan hastalığını kontrol etmek için yeterlidir. Bunların yokluğunda, tüketmeden önce tüm süt ürünlerinin pastörizasyonu mesleki olmayan hayvandan insana geçişi önlemek için yeterlidir. İnsan ve hayvanlardaki tüm bruselloz vakaları uygun halk sağlığı yetkililerine bildirilmelidir.

<b>Hastalık</b>	<b>Bruselloz</b>	<b>Tüberküloz</b>
Yer	Lumbar ve diğer	Dorsolumbar
Vertebra	Multipl veya bitişik	Bitişik
Diskit	Geç	Erken
Gövde	Geç döneme kadar bozulmamış	Erken şekil değişikliği
Kanal baskısı	Nadir	Yaygın
Epifisit	(Anteryosüperyor ) ( Pom belirtisi)	Genel ( Üst ve alt disk)
Osteofit	Anterolateral (Papağan gagası)	Olağandışı
Deformite	Kamalaşma ( Nadir )	Anterior kamalaşma ( Kamburlaşma)
İyileşme	skleroz ( Tüm vücut )	Değişken
Paravertebral apse	Küçük, iyi lokalize	yaygın ve göze çarpan kayıp (enine)
Psoas apsesi	nadir	büyük bir olasılıkla

**Tablo 1. omurganın radyolojisi: brusellanın Tüberkülozdan ayırımı**

