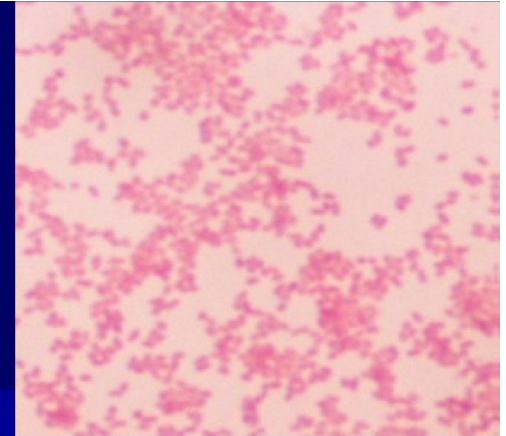


BRUSELLOZ VE KORUNMA YOLLARI

Bruselloz

- Zoonoz
- Klinik tablo: Hafiften ağıra kadar değişken
- Akut veya kronik seyirli
- Belirti ve bulguları spesifik değil

Brucella bakterisi



- 0.6-1.5 μm boyunda kokobasil
 - Gram negatif,
 - Hareketsiz,
 - Spor oluşturmayan,
 - Aerop veya mikroaerofil
- Sıvı besiyerinden hazırlanan preparatlarda 4-6'lı zincirler oluştururlar
- Bütün türler katalaz pozitifdir ancak oksidaz ve üreaz aktiviteleri ve H₂S oluşturmaları değişkendir
- İdeal üreme ısı 37°C ancak 20-40°C'de de üreyebilirler

Brucella bakterisi

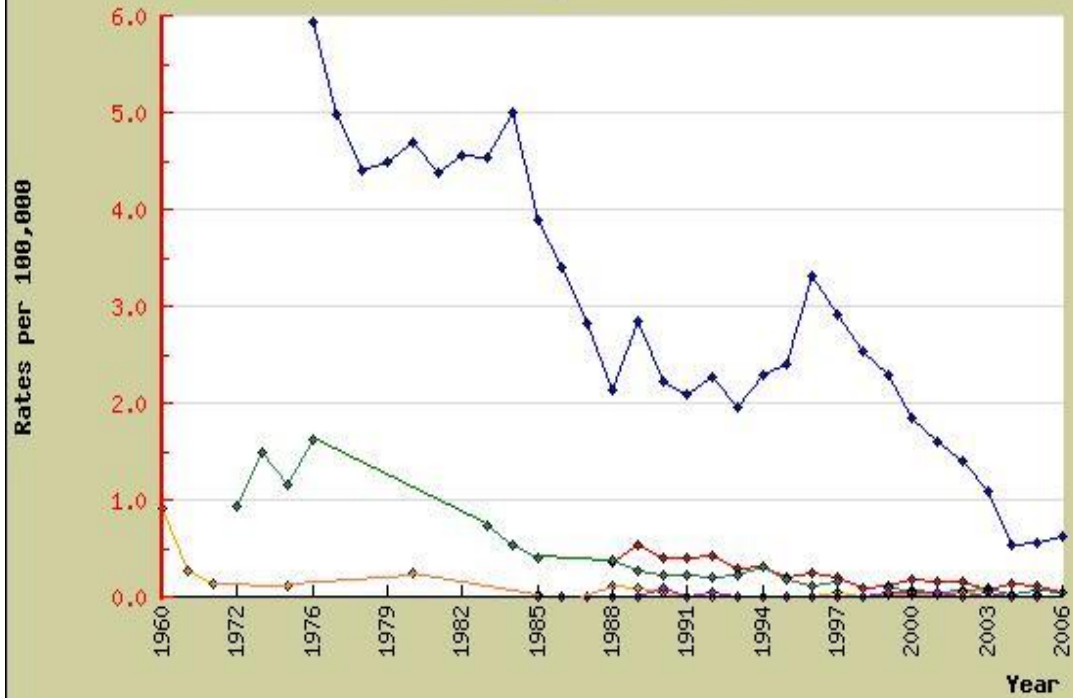


- *Brucella* türlerinin çoğu aerop ortamda ürerler
- *B. abortus* ve *B. suis* ise mikroaerofildir ve özellikle primer izolasyon için %5-10 CO₂'e ihtiyaç duyarlar
- Antibiyotik duyarlılık testlerinin rutin çalışılması önerilmez

Hastalık çoğunlukla hayvanlardan insanlara, kontamine süt ve süt ürünleri ile bulaşır

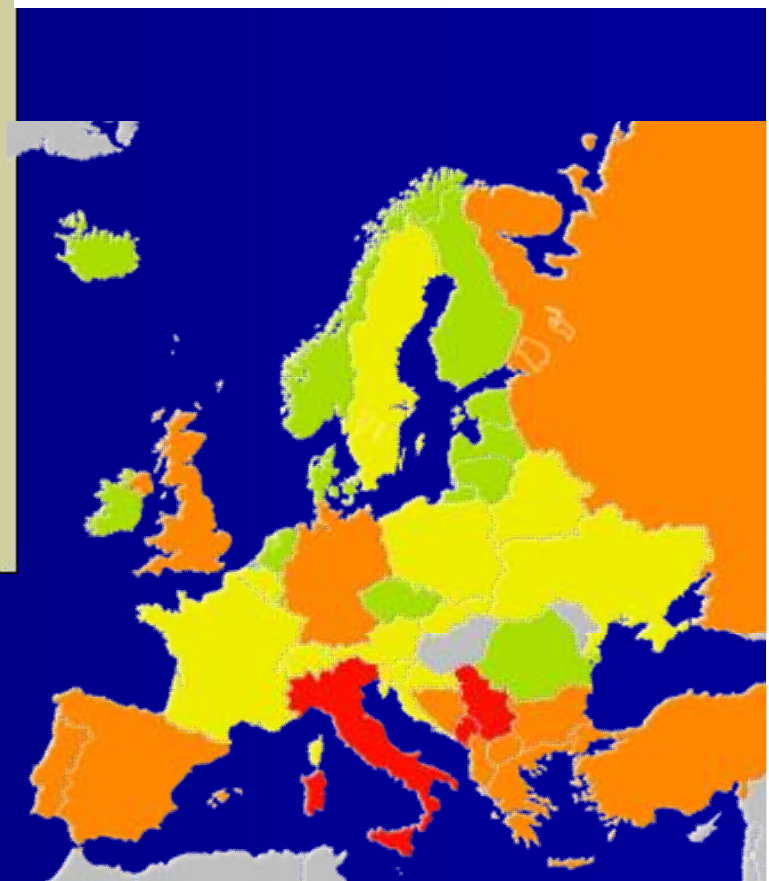
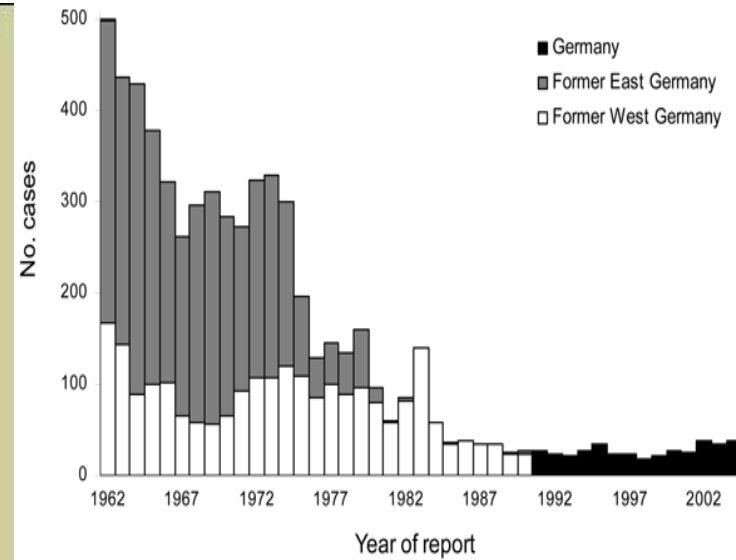
Tür	Rezervuar	Diğer konakları	Dünyada insanlarda yaygınlığı
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi, deve	Sığır, antilop	++++ (olguların %70'i)
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda, çakal, sırtlan	At	+++ (olguların %25'i)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt, tilki	Sığır, geyik	++ (olguların %5'i)
<i>B. ovis</i>	Koyun	-	Yok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

Disease Comparisons - GIDEON

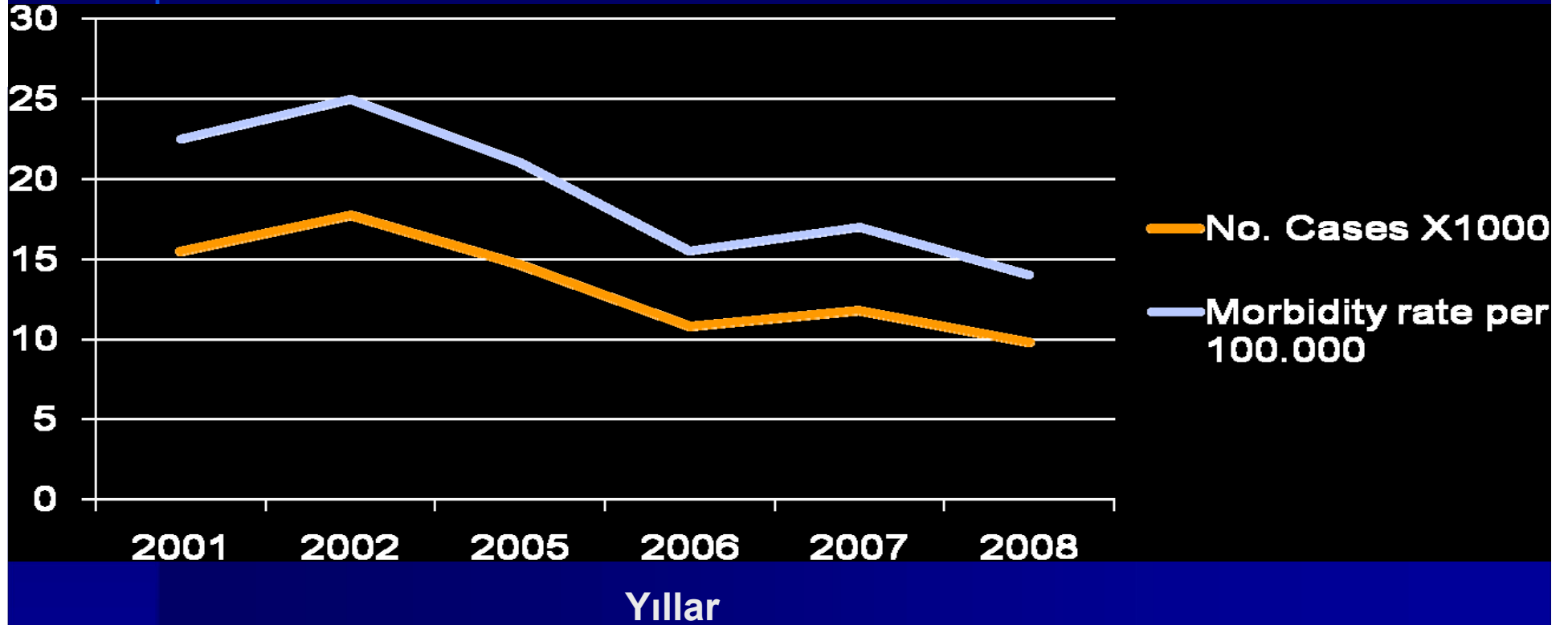


- ◆ Italy. Brucellosis, cases (Rates per 100,000)
- ◆ Switzerland. Brucellosis, cases (Rates per 100,000)
- ◆ France. Brucellosis, cases (Rates per 100,000)
- ◆ Austria. Brucellosis, cases (Rates per 100,000)
- ◆ Slovenia. Brucellosis, cases (Rates per 100,000)

Copyright 2008 - GIDEON Informatics - www.GIDEONonline.com



Türkiye'de Bruselloz

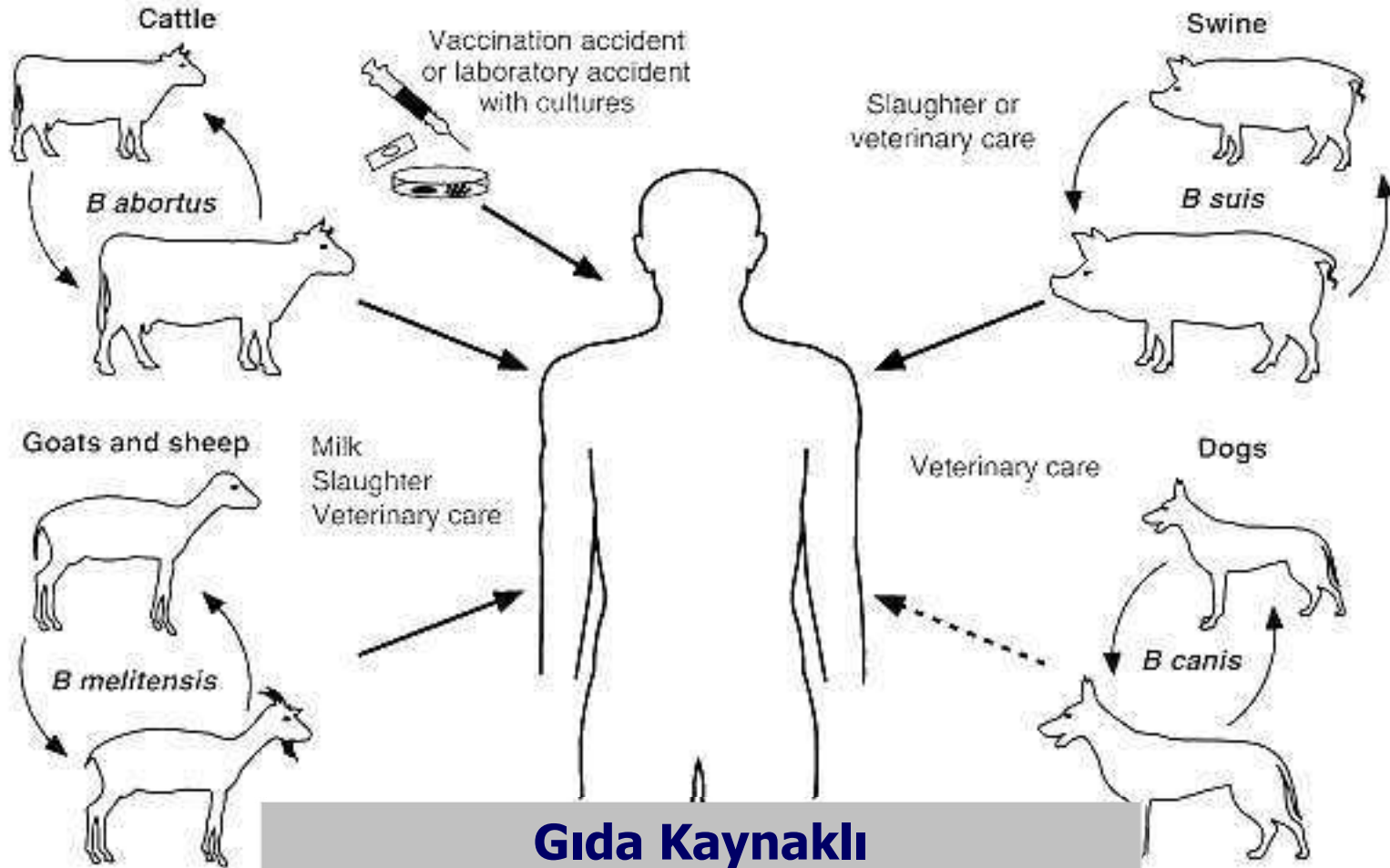


Olgular, özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde yoğunlaşmaktadır

HASTALIĞIN BULAŞMA YOLLARI

Hayvanlarda Bulaş

- **Sığır, koyun, keçi, domuz, koç gibi hayvanlarda özellikle testis, meme, uterus gibi genital organlara yerleşir**
- **Bu hayvanlarda yavru atma, infertilite, ateşle seyreden kronik ve bulaşıcı bir hastalığa neden olur**
- **Enfekte hayvanların genital akıntıları, sütleri, atık yavruları, plasentaları, fotal sıvı ve membranları ile çevre, meralar, gıdalar ve sular kontamine olur**
- **Güneş ışığını az alan kontamine toprakta, hayvan dokularında, süt veya uterus akıntıları içinde bakteri uzun süre canlılığını korur**
- **Enfeksiyon, hayvanlara gastrointestinal kanal yoluyla, oral mukozalardan, konjonktival yol ile, kontamine materyallerle doğrudan temas sonucu ya da cinsel yolla bulaşır**



**Gıda Kaynaklı
Direk Temasla
Solunum yoluyla
Canlı aşının istenmeyen
maruziyetiyle
Nadiren cinsel yol ve konjenital
infeksiyon**

Bulaş Yolları

Hastalığı taşıyan hayvanların;

- ◆ Eti
- ◆ Salyaları
- ◆ İdrarı
- ◆ Dışkısı
- ◆ Atık yavruları
- ◆ Bunlara çıplak elle temas edilmesi sonucu bulaşır

Gıdalarla bulaş



- **Kaynatılmadan hazırlanan süt ve sütlerden hazırlanan, tereyağı, krema, dondurma, taze peynir, gibi süt ürünlerinin tüketilmesi**



Gıdalarla bulaş



- Koyun veya keçi sütlerinden hazırlanan yumuşak peynirlerde, peynirin soğuk koşullarda saklanması durumunda bakteri canlılığını 6 ay kadar korur (6 aydan önce tüketilmemelidir)
- Fermentasyon ile hazırlanan katı peynir, yoğurt ve ekşitilmiş sütte enfeksiyonun bulaşma riski daha azdır
- *Brucella* bakterisi, asit ortamda, pH<4' de hızlı ve pH<3.5' te canlılığını çok hızlı kaybeder
- *Brucella* bakterisinin,
 - tereyağda 142 gün,
 - dondurmada 30 gün,
 - tuzlanmış domuz etinde 3 hafta,
 - %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün,
 - %17 tuz içeren salamura peynirde 1 ay canlı kaldığı bildirilmektedir

Gıdalarla bulaş



- Et ve et ürünleri ile bulaş riski daha azdır.
- Hasta hayvanlardan elde edilen kırmızı ette bakteri konsantrasyonu az olmasına rağmen, karaciğer, dalak, böbrek, meme ve testislerde bakteri konsantrasyonu yüksektir.
- Et ürünlerinin hiçbiri çiğ tüketilmemelidir.



Kontamine çevreden bulaş

- Yerleşim birimlerinde yaşayan hayvanların, özellikle atık yavruları, plasenta atıkları ve diğer hayvan çıkartıları ile yakın evre kontamine olur
- Kontamine alanlarda oluşan tozun inhalasyonu, kurumuş ve toz haline gelmiş hayvan dışkılarının kontaminasyonu ile teorik olarak inhalasyon brusellozu oluşabilir
- Bu tür bulaşları dökümante etmek zor
- Kontamine evre ile doğrudan temas ile de enfeksiyon bulaşabilir
- Su kaynakları ve evre yavru atık materyalleri ile kontamine olur
- Yağmur suları ile de bu kontaminasyon çevreye yayılır.
- *Brucella* türleri toz, hayvan gübresi, su, sulak alan, atık yavru, toprak, et ve süt ürünlerinde uzun süre canlılığını korur. Bu maddelerde bakterinin canlı olarak kalabilme süresi; maddenin özelliği, bakteri sayısı, ısısı, pH, güneş ışığı ve diğer mikroorganizmaların bulunmasına bağlıdır

***Brucella abortus* ve *Brucella melitensis*'in değişik ısı veya ortamlarda canlı kalma süreleri**

Ortam	Isı veya ortam	Canlı kalma süresi
<i>B. abortus</i>		
Katı yüzeyler	< 31°C, güneş ışığında	4-5 saat
Çeşme suyu	- 4°C	114 gün
Göl suyu	37°C, pH 7.5	< 1 gün
Göl suyu	8°C, pH 6.5	> 57 gün
Kuru toprak	≈20 °C	< 4
Nemli toprak	< 10 °C	66 gün
Hayvan gübresi	Yaz mevsimi	1 gün
Hayvan gübresi	Kış mevsimi	53 gün
Sulu hayvan çıkartıları	Açık toplama tankı	7 hafta
Sulu hayvan çıkartıları	12°C tank	> 8 ay
<i>B. melitensis</i>		
Buyyon	pH > 5.5	> 4 hafta
Buyyon	pH 5	< 3 hafta
Buyyon	pH 4	1 gün
Buyyon	pH < 4	< 1 gün
Yumuşak peynir	37°C	48-72 saat
Yoğurt	37°C	48-72 saat
Süt	37°C	7-24 saat

İnsandan insana bulaş

- Çok seyrek cinsel ilişki ile bulaş olabileceği belirtilmektedir
- Kan bağışı veya organ bağışı ile *Brucella* enfeksiyonu bulaşma riski vardır

Mesleki bulaş: Riskli meslekler

- **Hayvan çiftliklerinde çalışanlar,**
- **Veterinerler,**
- **Hayvancılık yapan aile bireyleri,**
- **Hayvansal gıda üretiminde ve hazırlanmasında çalışanlar (kasaplar, et paketi yapanlar, süt ve süt ürünleri hazırlama işinde çalışanlar),**
- **Yün ve deri ile uğraşanlar**
- **Bakteri izolasyonu ile uğraşan laboratuvarlarda çalışan hekim ve teknisyenler**

Brusellozda Risk Grupları

Meslek hastalığı

- Sığır besicileri ve süt hayvancılığı yapan çiftliklerde çalışanlar
- Hayvan bakıcıları
- Aile hayvancılığı yapanlar
- Çobanlar
- Sütçüler
- Veterinerler
- Mezbaha işçileri
- Et paketleme işleminde çalışanlar
- Süt ürünleri işletmelerinde çalışanlar
- Deri ve yün işleri ile uğraşanlar
- Fötal buzağı serumu toplayanlar
- Laboratuvar çalışanları

Avcılar

Aile hayvancılığı yapılması durumunda bütün aile bireyleri

Pastörize olmayan süt ve süt ürünlerini tüketenler

Brusellozun hiperendemik olduğu bölgeler veya ülkelere seyahat edenler

Biyolojik Silah Olarak Brusella

- Aerosolizasyon sırasında bakteri çok infeksiyöz hale gelir
- Brusella günlük hayatta kullanılan dezenfektanlara ve ısıya çok duyarlı olmakla beraber, toz içinde 6 hafta, toprak ve su içinde 10 hafta yaşar
- Aerosol içinde 10-1000 infektif mikroorganizma bulunur
- ABD’de 1940 ve 1950 lerde *B. suis* üzerinde biyolojik silah olarak çalışılmış ama 1960 lı yıllarda çalışmalar durdurulmuştur

KLİNİK SEMPTOMLAR

- Bruselloz, vücutta herhangi bir organ sisteminin tutulabildiği sistemik bir hastalık
- Başlangıç semptomları sessiz veya akut
- İnsanlardaki inkübasyon periyodu:
1-3 hafta-3 ay

Semptomların süresine göre hastalığın sınıflandırılması

- **Akut bruselloz:** Semptomlarının süresi 8 haftadan az
 - Hastalar genellikle bakteriyemiktir, yüksek ateş ile beraber diğer sistemik semptomlar eşlik eder.
- **Subakut bruselloz:** Semptomlarının süresi 8-52 hafta arasında olan hastalar
- **Kronik bruselloz:** Semptomlarının süresi 1 yıldan daha uzun
- **Lokalize form:** Herhangi bir organ tutulumu vardır
 - Fokal hastalık akut formun komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, kronik brusellozun klinik tablosuna da eşlik edebilir.

KLİNİK SEMPTOMLAR

- Brusellozun başlangıç semptomları hastalığa özgü değildir
- Halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı, ateş, terleme, dikkat kaybı olabilir
- Hastalık ilerledikçe gastrointestinal semptomlar; karın ağrısı, bulantı, kusma, sarılık, ishal ve/veya kabızlık izlenebilir.

KLİNİK SEMPTOMLAR

- Artralji: %85
- Depresyon
- Somatik şikayetlerin fazlalığı ile karşılaştırıldığında fiziksel anormallikler daha nadirdir.
- Lenfadenopati: %10-20
- Splenomegali veya hepatomegali: %20-30
- Ondülan ateş görülebilir

Akut Bruselloz

- **Ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, kilo kaybı, miyalji ve artralji siktir**
- **%85'inden fazlasında ateş 38.5°C'nin üzerinde**
- **Splenomegali ve hepatomegali hastaların %6-35'inde gözlenmektedir.**
- **Herhangi bir organ tutulumu olabilir, ancak en sık artrit (%40-50) izlenir.**

Subakut Bruselloz

- Eksik veya yetersiz antibiyotik tedavisi ve yanlış tanı nedeniyle uygunsuz antibiyotik tedavisi alan hastalarda izlenir
- Farklı klinik tablolarda karşımıza çıkmaktadır
- Ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile takip edilen hastaların çoğunluğunu subakut bruselloz oluşturmaktadır
- Semptomlar genellikle hafiftir ve lokal organ yerleşimleri görülebilir

Kronik Bruselloz

- Kronik yorgunluk sendromuna benzer
- Çocuklarda nadir, yaşlılarda sık görülür
- Hastalar genellikle depresyon gibi psikiyatrik semptomlardan, halsizlik, çabuk yorulma, güç kaybı, terleme ve kilo kaybından yakınır
- Ateş nadirdir ve genellikle lokal semptomlar izlenir
- Semptomlar uzun süre sonra tekrarlayabilir

BRUSELLOZUN KOMPLİKASYONLARI

İskelet sistemi	Artrit, spondilit, sakroileit, osteomyelit, bursit, tenosinovit
Nörolojik	Meningoensefalit, serebral apse, miyelit, nörit, depresyon, psikoz
Genitoüriner	Epididimoorşit, prostatit, sitit, interstisiyel nefrit, glomerülonefrit
Kardiyovasküler	Endokardit (aortik>mitral), miyokardit, perikardit, endarterit
Hepatobiliyer	Hepatit, apse, siroz, akut kolesistit
Dalak	Apse, splenik kalsifikasyon
Pulmoner	Hiler LAP, perihiler infiltrat, nodüler lezyon apse, interstisiyel infiltrat, plevral efüzyon
Hematolojik	Anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni
Cilt	Papül, peteşi, purpura, raş, granülomatöz vaskülit, eritema nodozum
Diğer	Uveit, tiroidit

Komplikasyonlar: İskelet Sistemi

- Sıklık %60
- Sakroileit, periferal artrit, spondilit, osteomyelit, bursit, protez eklem tutulumu
- Lomber vertebra tutulumu siktır
- Paraspinal apse gelişimi gözden kaçmamalıdır

Ariza J, et al. Clin Infect Dis 1993;16:761
Colmenero JD, et al. Medicine 1996;75:195
Solera J, et al. Clin Infect Dis 1999;29:1440
Turgut M, et al. Acta Neurochir (Wien) 2006;148:1033
Colmenero JD, et al. Clin Infect Dis 2008;46:426

Komplikasyonlar: Gastrointestinal Sistem

%70 olguda iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık

- **KC enzimlerinde bozulma**
 - Granulomatöz hepatit
- ***B. suis* ve *B. melitensis* e bağlı KC apse gelişimi**
- **Nadiren akut kolesistit, spontan peritonit, pankreatit**

Komplikasyonlar:Santral Sinir Sistemi

Depresyon ve dikkat kaybı sık karşılaşılan şikayetlerdir

Sıklık: < %5

- **Kranial sinir tutulumu**
- **Menenjit**
- **Ensefalit**
- **Radikülönörit**
- **Miyelit**
- **Serebral ve epidural apse**
- **Demiyelinizasyon ve menengovasküler sendrom**
- **En sık Menenjit görülür**
- **BOS da hücre artışı, yüksek protein, normal veya düşük şeker**
- **Kültür pozitifliği % <25**
- **BOS Brusella tüp agg testi pozitifleşir**

Komplikasyonlar

– Kardiyovasküler Sistem

Endokardit: < % 2

Mortalitenin en sık nedenidir

- Aort tutulumu daha sıktır
- Genellikle tedavide cerrahi müdahale gerekir

– Solunum Sistemi

Nadiren semptomatiktir

Bronşit, bronkopnömoni, nodüler veya milier lezyonlar

Komplikasyonlar

■ Genitoüriner Sistem

- Böbrek tutulumu nadir
- Erkeklerde %20 orşit gelişir
- Servisit ve salpenjit nadir
- Abortusa neden olabilir

■ Hematolojik

- Kemik iliği biopsilerinde %75'e varan granuloamlar
- Sitopeni (pansitopeni)

Göz Tutulumu

- **Bruselloz tanısı alan 130 hastanın %21'inde göz tutulumu**

- Akut anterior uveit, % 41
- Kronik choroiditis, % 32
- Kronik panuveit, % 9
- Kronik papilödem, % 9
- Kronik retinal kanama, % 9

– **Hepsi antibiyotik tedavisine iyi cevap vermiş**

Deri Bulguları

- **Deri lezyonları %5'den azında gelişir**
 - döküntü,
 - papül,
 - ülser,
 - apse,
 - eritema nodozum,
 - peteşi,
 - purpura ve vaskülit şeklindedir ve tedavi ile düzelir
- **Kontakt dermatit, enfekte hayvanla teması olan veteriner hekimlerde daha sık rastlanır**

İşitme Sistemi tutulumu

- İşitme kaybı gelişebilir.
- Genellikle vestibulo-kohlear sinir tutulumuna bağlı sensorinöral işitme kaybı görülmekle birlikte mikst tip işitme kaybı görülebilir
- Kalıcı sağırlık nadirdir.
- Bunun yanında tinnitus ve vertigo da sık rastlanan bulgulardır

Characteristics of *B. abortus* vs *B. melitensis* Bacteremias

243 brusella olgusu içinde, 54 Brusella bakteremisi

- % 83 *B. Melitensis* % 78 biovar 3, % 22 biovar 1
- % 17 *B. Abortus* % 67 biovar 3, % 11 biovar 1, % 22 not identified
- 3 laboratuvar çalışanı dışında hepsinde taze peynir yeme öyküsü var
- % 54 ü ilkbahar ve yazın başvurdu

Differences in Clinical Findings

Symptoms & signs	% of patients		p
	B. melitensis n=45	B. abortus n=9	
Fever, >38 °C	71	78	NS
Arthralgia	29	78	.009
Back pain	22	67	.014
Headache	20	56	-
Sweating	20	-	
Lymphadenopathy	2	-	
Epistaxis	2	-	

Differences of Organ Involvement

Organ involv.	no of patients (%)		p
	B. melitensis n=45	B. abortus n=9	
Neurobrucellosis	4 (9)	3 (33)	.081
Sacroileitis	4 (9)	1 (11)	.834
Endocarditis	-	1 (11)	
Epididymo-orchitis	1 (2)	-	
Parotitis	1 (2)	-	

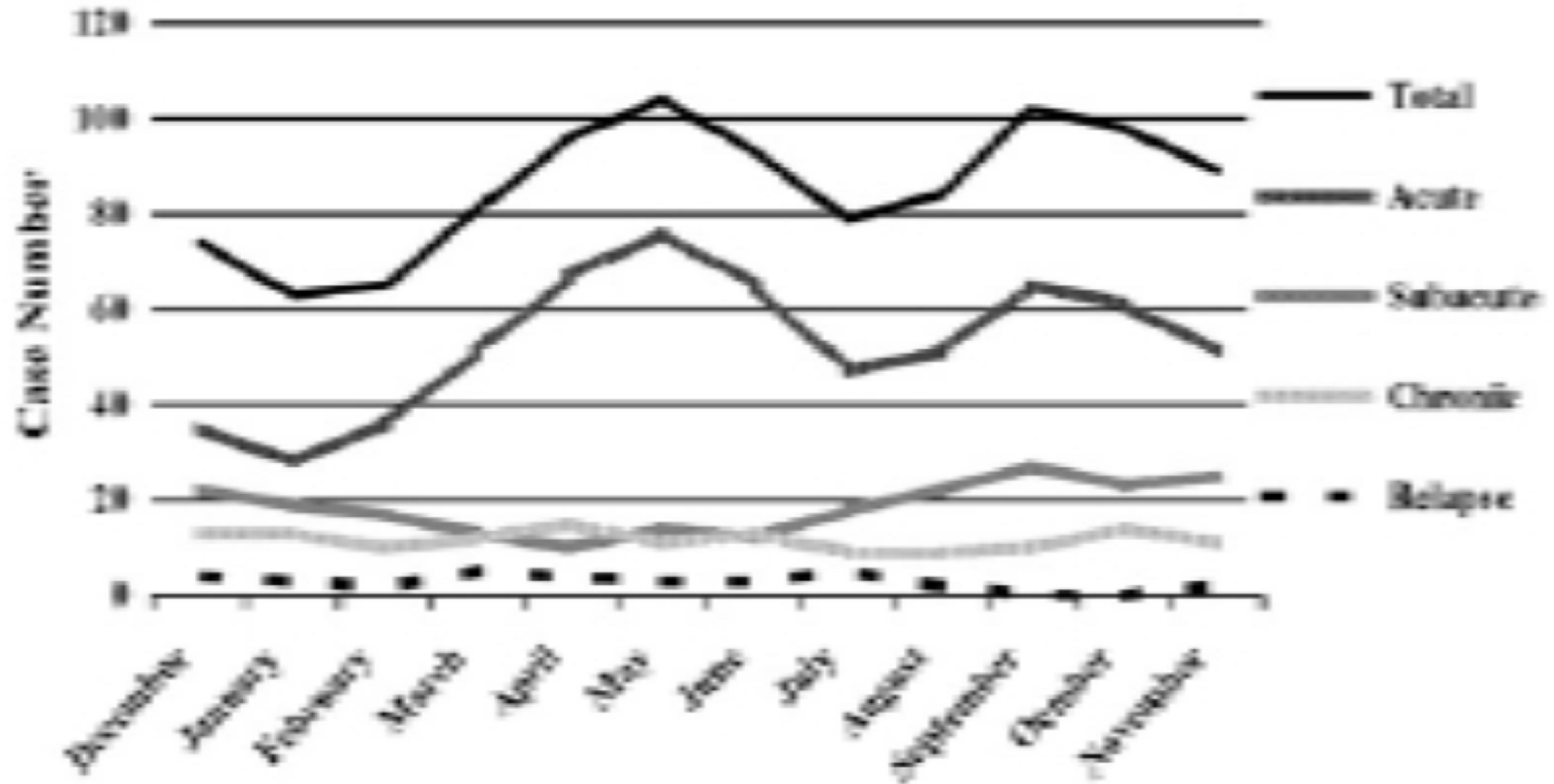
Differences in Laboratory Findings

Finding	% of patients		p
	B. melitensis n=45	B. abortus n=9	
Anemia, <12 g/dL	26	56	NS
WBCs, <5000/mm ³	24	44	NS
Platelets, <150X10 ³	13	22	NS
Pancytopenia	-	11	
↑↑AST and/or ALT	31	33	NS

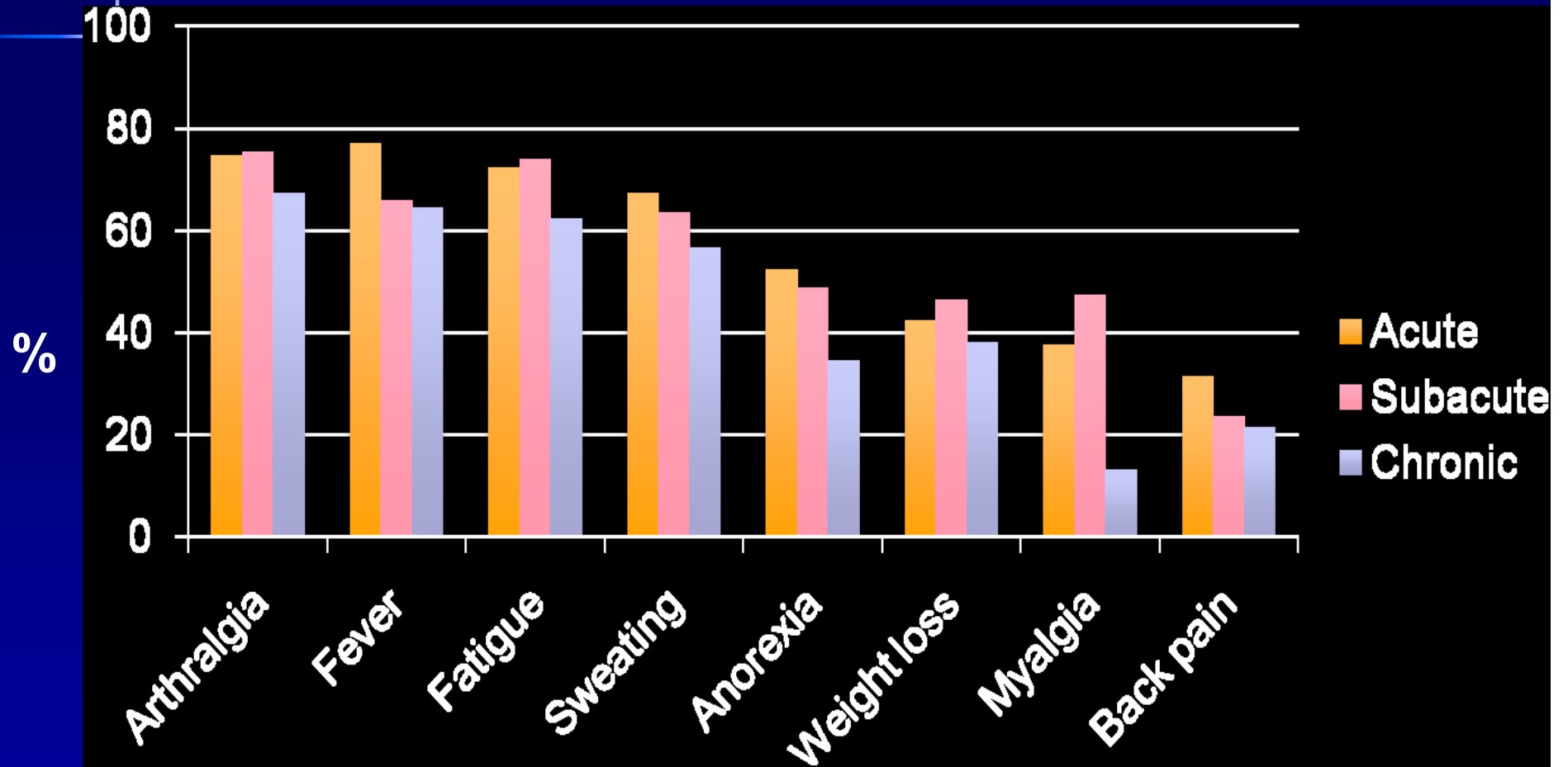
1028 Olgunun Değerlendirilmesi

- **Ocak 1998-Eylül 2007**
- **1028 brusella olgusu**
 - **Akut olgular, <2 ay, 688 olgu**
 - **Subakut olgular, 2-12 ay, 222 olgu**
 - **Kronik olgular, >12 ay, 33 olgu**

Olguların Mevsimsel Dağılımı



Sık görülen Semptomlar



Laboratuvar Bulguları (%)

■ Anemi	40,3
■ Lökopeni	10,9
■ Lökositoz	9.0
■ Trombositopeni	9,5
■ Pansitopeni	4,9
■ Sedim >40 mm/h	19,6
■ Kan kültür pozitifliği	11,4

Fokal Tutulumlar

■ Osteoartiküler	25,3
■ SSS	5,6
■ Epididimoorşit	3,4
■ Karaciğer	2,7
■ Cilt	2,4
■ Hematolojik	1,7
■ Kardiovasküler	0,7
■ Toplam	36,1



Bruselloz Tanısı

Bruselloz tanısı

- **Anamnez**
- **Klinik Bulgular**
- **Bakteriyolojik ve serolojik**

Tanı Yöntemleri

Direkt tanı testleri

- Gram boyama
- Kültür
- Moleküler testler

İndirekt Yöntemler

- Serolojik testler
- Rose Bengal tarama testi
- Standart tüp aglutinasyonu
- Coombs testi
- IFA testi
- ELISA

Tablo 4. Bruselloz tanısında kullanılan laboratuvar testleri

LABORATUAR TESTİ	HASTA ÖRNEĞİ	YORUM
Bakteriyolojik tanı için testler		
Kan kültür	Kan, kemik iliği aspirasyonu,	Antibiyotik verilmeden önce kültürler alınmalı, İnkübasyon süresi klasik yöntemlerde 3-21 gün, otomatize kan kültürlerinde 3-7 gün.
Diğer materyallerden kültür	BOS, eklem sıvısı, apse materyali, biyopsi materyali (dalak, karaciğer ve lenf bezi aspirasyonu)	Örnekler bir saat içinde laboratuvara ulaşmayacak ise buzdolabında bekletiniz veya soğuk zincir ile gönderiniz.

5 ml kan
Brain heart infuzyon agar
Brain heart infuzyon broth

Castaneda bifazik besiyeri



37 C° de
30 gün enkubasyon



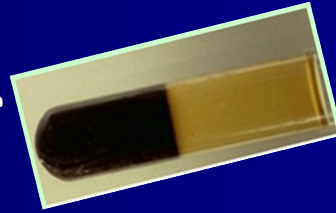
Lizis Santrifugasyon Yöntemi



50ml steril kapaklı tüp
20 ml steril distile su
5 ml kan
1.5 ml %4 sodyum sitrat



2000 devir



30 dakika



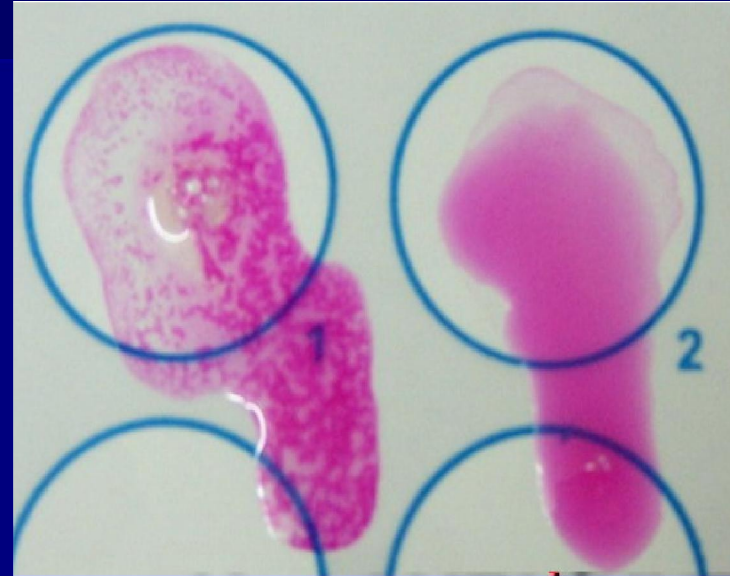
Brain heart infuzyon agar plakları



Serolojik tam için kullanılan rutin testler

Rose Bengal plak testi	Serum	Hızlı tarama testidir. Pozitif sonuçlar mutlaka kültür ve SAT ile doğrulanmalıdır.
Standart tüp aglutinasyon testi (SAT)	Serum	Titre artışını gözlemek için bir hafta sonra testin tekrarı gerekir. 1/ 160 ve daha yukarı pozitif titre tanısal değeri yüksektir. Daha önce tedavi edilen hastalarda titre uzun süre yüksek kalabilir.
ELISA	Serum	Tedavi takibinde kullanılabilir. Başarılı tedavi ile IgM, IgA, IgG titresi düşer. Relaps durumlarında IgA ve IgG titresi artar.

Rose- Bengal Tarama Testi



Yalancı pozitiflik

Vibrio cholerae

Yersinia

Tularemi

Tüberküloz

Lenfoma

Brusella (Wright) Standart Tüp Aglutinasyon (STA) Testi

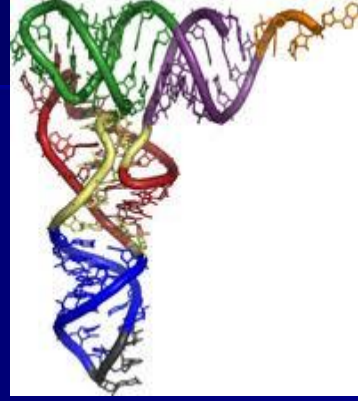


Endemik olmayan bölgelerde
1/160 titre pozitif

Endemik bölgede
1/ 320 titre pozitif

PCR Yöntemi

Kan örneği



Pozitif kan kültürü

DNA
ekstraksiyonu

Hedef bölgelerin PCR ile amplifikasyonu

Brucella spp identifikasyonu

PCR Yöntemi

- Kültüre alternatif
- Spesifitesi yüksek
- Serolojik testlerin yetersiz kaldığı klinik tablolar (nörobruselloz)
- Tedavi takibi
- Relaps olguların tanısı



Brusellozun ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıklar

ENFEKSİYON HASTALIKLARI	ENFEKSİYON DIŞI HASTALIKLAR
Tüberküloz	Sarkoidoz
Sifiliz	Lenfomalar
Enfeksiyöz mononükleoz	Lösemiler
Sepsis	Hepatoma
Tifo	Romatolojik hastalıklar
Kala azar	
Sıtma	

BİLDİRİM VE SURVEYANS

- Bruselloz bildirim zorunlu A grubu hastalıklar arasında yer almaktadır
- Bildirim ve srveyans "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Srveyans ve Laboratuvar Rehberi"ne göre yapılmalıdır

SEVK KRİTERLERİ

Aşağıdaki klinik formlar ve komplike bruselloz olguları mutlaka yataklı tedavi kurumlarına sevk edilmelidir:

- Akut bakteriyemik bruselloz; yüksek ateşi olan, toksik görünümlü semptomları gürültülü olan hastalar.
- Nörobruselloz düşünülen hastalar; şuur değişikliği, menengial irritasyon bulguları olan, konvülziyon geçiren, kranial sinir tutulumu, parazi veya paralizi olan hastalar.
- *Brucella* endokarditi düşünülen hastalar; kalp kapak hastalığı olan, kalp protezi olan, kalp yetmezliği olan, kalp odaklarında üfürüm olan, konjunktivalarda peteşiyel kanamaları olan, periferde bakteriyel tromboemboliyi düşündüren bulguları olan hastalar.
- Osteoartiküler tutulum düşünülen hastalar.
- Protezi (eklem protezleri veya diğer) olanlarda gelişen enfeksiyon
- Kronik hastalığı olanlarda gelişen bruselloz; malignitesi olan, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olan, diyabeti olan hastalar.
- Kemoterapi veya diğer immünosüpresif tedavi alan hastalar.
- HIV/AIDS olan hastalar.
- Gebeler
- Daha önce bruselloz tanısı ile tedavi almış ve semptomları tekrar eden hastalar.

A scenic view of a forest with vibrant autumn foliage reflected in a calm lake. The trees show a mix of green, yellow, orange, and red, indicating the fall season. The water is still, creating a clear reflection of the colorful trees. The overall atmosphere is peaceful and natural.

Brusellozda Tedavi

Tedavi

- Makrofajlara penetre olan
- İntrasellüler ve asidik ortamda aktif
- Relapsları önlemek için kombine
- Optimal tedavi süresine uyum



Bruselloz tedavisinde kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	MIK	Doz	Kombinasyon
Doksisiklin	0.06-1	2x100mg 6 hafta	+Streptomisin +Rifampisin +Gentamisin +Ciprofloksasin
Streptomisin	0.25-16	15/mg/kg 2-3 hafta	Streptomisin+ Doksisiklin Streptomisin+ Doksisiklin +Rifampisin Streptomisin+ Doksisiklin+TMP/SMX
Rifampin	0.1-2	1200mg/g 6hafta	Rifampisin + Doksisiklin +Streptomisin Rifampisin + Doksisiklin +TMP/SMX Rifampisin +Kinolon
Gentamisin	0.25-2	5mg/kg/g 5-7gün	Gentamisin + Doksisiklin
Ofloksasin	0.1-2	2x400mg/g 6hafta	Rifampisin + Ofloksasin
Ciprofloksasin	0.25-1	2x500mg/g 6hafta	Ciprofloksasin + Doksisiklin Ciprofloksasin + Rifampisin
TMP/SXT	0.38-8	2xforte tab/g 6hafta	TMP/SMX + Rif + Doksisiklin TMP/SMX + Streptomisin+ Doksisiklin

Önerilen rejim	Erişkin dozu	Çocuk dozu	Tedavi süresi
A. İlk seçenek			
Doksisiklin + Streptomisin	2x100 mg/ gün 1 g/gün im	8 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez	6 hafta 2-3 hafta
Doksisiklin + Gentamisin	2x100 mg/ gün 5 mg/kg/gün iv/im	8 yaşın altındaki çocuklarda önerilmez	6 hafta 7-10 gün
TMP/SMZ + Streptomisin	İlk seçenek rejim değil	8/40 mg/kg/gün 30 mg/kg/gün im	6 hafta 3 hafta
TMP/SMZ + Gentamisin	İlk seçenek rejim değil	8/40 mg/kg/gün 5 mg/kg/gün iv/im	6 hafta 7-10 gün
B. Alternatif seçenek			
Doksisiklin + Rifampisin	2x100 mg/ gün 600-900 mg/gün oral	Çocuklara önerilmez	6 hafta 6 hafta
C. İkinci alternatif seçenek			
TMP/SMZ + Rifampisin	2x (80 mg/400 mg) oral 600-900 mg/gün oral	8/40 mg/kg/gün 15 mg/kg/gün oral	6 hafta 6 hafta
TMP/SMZ + Doksisiklin	2x(80 mg/400 mg) oral 2x100 mg/gün oral	Çocuklara önerilmez	6 hafta 6 hafta
TMP/SMZ + Streptomisin	2x(80 mg/400 mg) oral 1 g/gün im	8/40 mg/kg/gün 30 mg/kg/gün im	6 hafta 2-3 hafta
Siprofloksasin + Rifampisin	2x500 mg/gün oral 600-900 mg/gün oral	Çocuklara önerilmez	6 hafta 6 hafta
Siprofloksasin + Doksisiklin	2x500 mg/gün oral 2x100 mg/gün oral	Çocuklara önerilmez	6 hafta 6 hafta

WHO-1986

- Doksisisiklin 6 hafta
 - Streptomisin 2-3 hafta
- 
- Doksisisiklin 6 hafta
 - Rifampisin 6 hafta

Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis.

Colmenero JD Antimicrob Agents Chemother 1994

Sonuç: Rifampisin doksisisiklin serum düzeyini düşürüyor.

Sonuç: rifampisin + doksisisiklin nüks > streptomisin + rifampisin

Treatment of Human Brucellosis with Doxycycline and Gentamicin

JAVIER SOLERA,^{1†*} ALFREDO ESPINOSA,^{1†} ELISA MARTÍNEZ-ALFARO,^{1†} LORENZO SÁNCHEZ,^{2†}
PALOMA GEIJO,^{3†} ELENA NAVARRO,^{1†} JULIO ESCRIBANO,^{4†} AND JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ^{4†}

Department of Medicine, Unit of Infectious Diseases, Albacete General Hospital, Albacete,¹ Department of Medicine, Guadalajara Hospital, Guadalajara,² Department of Medicine, Unit of Infectious Diseases, Cuenca Hospital, Cuenca,³ and Instituto de Desarrollo Regional, Division of Biotechnology, University of Castilla La Mancha,⁴ Spain

Received 21 June 1996/Returned for modification 12 September 1996/Accepted 19 October 1996

- **17 olgu**
- **Doksisiklin 45 gün**
- **Gentamisin 7 gün**
- **Relaps % 5.9**

- **35 olgu**
- **Doksisiklin 30 gün**
- **Gentamisin 7 gün**
- **Relaps % 22.9**

A Randomized, Double-Blind Study to Assess the Optimal Duration of Doxycycline Treatment for Human Brucellosis

Javier Solera,¹ Paloma Geijo,³ Jose Largo,⁴ Manuel Rodriguez-Zapata,⁴ Julio Gijón,⁷ Elisa Martinez-Alfaro,¹ Elena Navarro,² and Miguel Angel Macia⁵, for the Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas (GECMEI)*

¹Servicio de Medicina Interna and ²Unidad de Investigación, Hospital General Universitario, Albacete, ³Unit of Infectious Diseases, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Salud, and ⁵Servicio de Epidemiología Consejería de Sanidad, Junta de Castilla La Mancha, Toledo, ⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario, Guadalajara, and ⁷Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario, Ciudad Real, Spain

- **73 olgu**
- **Doksisiklin 45 gün**
- **Gentamisin 7 gün**
- **Relaps % 12.33**

- **73 olgu**
- **Doksisiklin 30 gün**
- **Gentamisin 7 gün**
- **Relaps % 20.55**

Brucella Spp. Susceptibility

	DO			TS			CRO			RIF			CIP		
	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R
M1 n: 8	8	-	-	8	-	-	8	-	-	6	2	-	8	-	-
M3 n: 29	29	-	-	28	-	1	29	-	-	27	2	-	29	-	-
A3 n:5	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-

DO: Doxycyclin, CT: co-trimoxazole, CRO: ceftriaxone, RIF: Rifampisin, CIP: Ciprofloxacin

M1: *B. melitensis* biovar 1

M3: *B. melitensis* biovar 3

A3 : *B. abortus* biovar 3

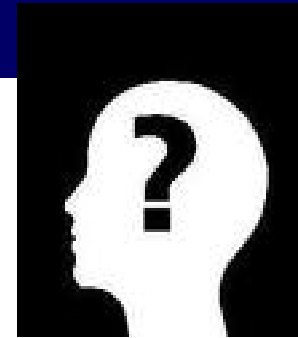
Baykam N, Int J Antimicrob Agents, 2004; 23(4):405-407

Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs

G. Pappas¹, L. Christou¹, N. Akritidis² and E. V. Tsianos¹

Table 1. Pooled data from clinical studies utilising quinolones for the treatment of brucellosis

Regimen used	Existing data and reference	Pooled data
Ciprofloxacin only, dosage varying	14 patients, 3 failures [10] 6 patients, 5 failures [12] 16 patients, 4 failures [11]	36 patients, 12 failures (33%)
Ciprofloxacin and doxycycline, usual doses	2 patients, no failures [7] 3 patients, no failures [10] 5 patients, no failures [4]*	5 patients, no failures (0%) (excluding *, treated for 3 months)
Ofloxacin and rifampicin, usual doses	27 patients, 2 failures [8] 15 patients, 2 failures [5] 19 patients, 10 failures [6] 31 patients, 1 failure [15]	92 patients, 15 failures (16%)
Ciprofloxacin and rifampicin, usual doses	5 patients, 1 failure [10] 20 patients, 3 failures [9] (30-day regimen, same as control arm)	25 patients, 4 failures (16%)
Ciprofloxacin and streptomycin, usual doses	3 patients, 1 failure [10]	3 patients, 1 failure (33%)
Pefloxacin in various combinations, usual doses	5 patients, no failures [10]	5 patients, no failures (0%)
Ofloxacin monotherapy	Not available	Failure 16% [13] [14],



In Vitro Activities of Antibiotics Alone and in Combination against *Brucella melitensis* at Neutral and Acidic pHs

MURAT AKOVA,* DENİZ GÜR,† DAVID M. LIVERMORE,‡ TANIL KOCAGÖZ,§
AND H. ERDAL AKALIN||

- Kinolonlar asit pH da etkin çalışmıyor
- Rifampisin ile sinerjistik etkisi düşük

Brucellosis is a zoonotic disease caused by *Brucella* species. The bacteria are intracellular and have a high degree of resistance to environmental conditions. The disease is characterized by a long incubation period and a relapsing course. The bacteria are highly resistant to many antibiotics. In this study, the in vitro activities of various antibiotics against *Brucella melitensis* were determined at neutral and acidic pHs. The results showed that the activity of many antibiotics is significantly reduced at acidic pH. In particular, the activity of quinolones was found to be completely inhibited at acidic pH. The synergistic effect of rifampin with other antibiotics was also found to be low. These findings suggest that the use of quinolones and rifampin in the treatment of brucellosis may be limited in acidic environments.

Brucellosis occurs worldwide but is most frequent in the Mediterranean basin and South America (13). Because the bacteria are intracellular, successful treatment requires antibiotics with good cellular penetration: combinations of doxycycline with either rifampin or an aminoglycoside usually are effective, but administration for 6 weeks is required, and re-

ma), ofloxacin (Hoechst Marion Roussel, Istanbul, Turkey), ciprofloxacin (Bayer, Istanbul, Turkey), erythromycin (Sigma), and azithromycin (Pfizer, Istanbul, Turkey) were determined by microdilution. Mueller-Hinton broth (Oxoid, Basingstoke, Hants, United Kingdom), supplemented with 1% PoliVitex (Difco, Meylan, France) and adjusted to pH 7.0

Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations

Javier Ariza, Mile Bosilkovski, Antonio Cascio, Juan D. Colmenero, Michael J. Corbel, Matthew E. Falagas, Ziad A. Memish, Mohammad Reza Hasanjani Roushan, Ethan Rubinstein, Nikolaos V. Sipsas, Javier Solera, Edward J. Young, Georgios Pappas*

Brucellosis is probably the commonest anthroponotic infection worldwide [1–3], but remains in various aspects an enigma in the 21st century [4]. *Brucella melitensis* remains the major cause of human disease worldwide, followed by *B. abortus* and *B. suis*, while rare but persisting cases of *B. cowii* human infection and disease by novel *Brucella* pathogens of marine mammals have also emerged. The disease is re-emerging as a significant cause of travel-related disease [5] and represents an index of poor socioeconomic status (Figure 1). Its treatment is largely based even today on the principles applied half a century ago by pioneer researchers [6] and few modifications have been made in the following half century.

Summary Points

- Brucellosis remains the commonest anthroponosis worldwide, and its treatment remains complex, requiring protracted administration of more than one antibiotic.
- In November 2006, a consensus meeting aimed at reaching a common specialist statement on the treatment of brucellosis was held in Ioannina, Greece under the auspices of the International Society of Chemotherapy and the Institute of Continuing Medical Education of Ioannina.
- The author panel suggests that the optimal treatment of uncomplicated brucellosis should be based on a six-week regimen of doxycycline combined either with streptomycin for

Competing Interests: ER has received research grants from Daiichi, Bayer, and Theravance and has served as a consultant to Pfizer, Theravance, Bayer, Wyeth, Rosetta, and Biodivax. The other authors have declared that they have no competing interests.

Citation: Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, et al. (2007) Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. PLoS Med 4(12): e317. doi:10.1371/journal.pmed.0040317

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Public Domain declaration, which stipulates that, once placed in the public domain, this work may be freely reproduced, distributed, transmitted, modified, built upon, or otherwise used by anyone for any lawful purpose.

Abbreviations: DOX-GENT, doxycycline-gentamicin; DOX-RIF, doxycycline-rifampicin; DOX-STR, doxycycline-streptomycin; MRI, magnetic resonance imaging; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; WHO, World Health Organization

Javier Ariza is with the Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Bellvitge, Universidad de

Table 2. The recommendations of Ioannina on the Optimal Treatment of Brucellosis Without Serious Complications in Adults

Treatment Regimen	Dose	Recommendation Validation	Comments
DOX-STR	DOX: 100 mg twice daily orally for 6 weeks; STR: 15 mg/kg daily intramuscularly for 2–3 weeks	AI	Considered the “gold standard.”
DOX-RIF	DOX: as above; RIF: 600–900 mg daily for 6 weeks, one morning dose	AI	Convenience of the regimen overcomes slight drawbacks concerning the pharmacokinetics of the combination and the overall outcome.
DOX-GENT	DOX: as above; GENT: 5 mg/kg daily parenterally in 1 dose for 7 days	BI	May be considered the preferred alternative regimen. Duration of GENT administration may need modification for optimal result (different studies suggest that it may be shortened to 5 days or extended to 14 days).
TMP-SMX-containing regimens	TMP-SMX: 800 + 160 mg twice daily for 6 weeks	CII	Recommendation referring to three-drug regimens containing DOX.
Quinolone-containing combination regimens	Ofloxacin: 400 mg twice daily for 6 weeks; ciprofloxacin: 500 mg twice daily for 6 weeks	CII	Ofloxacin or ciprofloxacin may be used alternatively as second or third agents in combination regimens containing DOX.

Clin Infect Dis. 1992 Feb;14(2):506-9.

Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis.

Lang R, Dagan R, Potasman I, Einhorn M, Raz R.

Infectious Diseases Unit, Sapir Medical Center, Kfar-Saba, Israel.

Abstract

In an
of intr
with t
patie
patie
respo
of infe
vitro s

Kaynak olarak en çok kullanılan çalışma

18 akut bruselloz

10 olgu doksisiklin (4hf)+streptomisin(2hf)

Cevap iyi

8 olgu seftriakson (2hf)

Cevap yok

al to 2 g
eated
eight
e
relapse
rom in
s.

Nörobruselloz

- **Doksisiklin**
- **Rifampisin (600 – 900mg / gün)**
- **Seftriakson (2x 2gr / gün)**
 - *B. melitensis* e in-vitro aktivitesi iyi
 - BOS da yüksek konsantrasyona ulaşmakta
- **Streptomisin**
 - ☹ BOS penetrasyonu yok
 - ☹ potansiyel nörotoksik

sorunlu

J Obstet Gynaecol Res. 2010 Apr;36(2):418-23.

Does brucellosis in human pregnancy increase abortion risk? Presentation of two cases and review of literature.

Karcaaltincaba D, Sencan I, Kandemir O, Guvendag-Guven ES, Yalvac S.

Department of Obstetrics and Gynecology, Etlik Zubeyde Hanım Women's Hospital, Turkey. denizaltincaba@yahoo.com

Abstract

Brucellosis is one of the most common zoonotic diseases that can be encountered during pregnancy. We present two pregnant women with brucellosis. One of them delivered normally and the other patient had an abortion. We reviewed the literature regarding the clinical course of brucellosis in pregnant women. Brucellosis during pregnancy can be associated with abortion, congenital and neonatal infections and infection of the delivery team. Therefore treatment with a combination of rifampicin and trimethoprim-sulfamethoxazole should be started as soon as it is diagnosed to prevent possible complications.

PMID: 20492399 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Trop Doct. 2011 Apr;41(2):82-4. Epub 2011 Mar 4.

Brucellosis in pregnancy.

Gulsun S, Aslan S, Satici O, Gul T.

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Diyarbakir State Hospital, Diyarbakir, Turkey. serdagulsun@gmail.com

Abstract

This study was undertaken in order to evaluate the effect of brucellosis in pregnancy. The serum agglutination test, Coombs and/or blood culture systems were used in the diagnosis of brucellosis. From July 2003 to September 2010, the clinical and delivery patterns of 40 healthy pregnant women were compared with 39 pregnant women who had brucellosis. There were no birth defects, anomalies or mortalities. We observed that brucellosis in pregnancy increases the incidence of preterm delivery ($P = 0.01$) and low birth weight ($P = 0.001$) from that seen in general deliveries. A cephtriaxone/rifampicin combination was found to be the most effective treatment in pregnant women infected with brucellosis ($P = 0.004$). Brucellosis in pregnancy has no effect on the incidence of congenital malformations or stillbirths. Preterm delivery and low birth weight can be seen as pregnancy outcomes in brucellosis. Appropriate antimicrobial therapy of brucellosis in pregnancy will reduce morbidity and prevent complications.

PMID: 21378061 [PubMed - in process]

Endokardit

Rifampisin, doksisisiklin

Rifampisin, ko-trimoksazol

Rifampisin, doksisisiklin, streptomisin

Rifampisin, doksisisiklin, ko-trimoksazol

Rifampisin, doksisisiklin, seftriakson

Rifampisin, doksisisiklin, gentamisin

Rifampisin, doksisisiklin, ko-trimoksazol, streptomisin

Rifampisin, doksisisiklin, streptomisin, siprofloksasin

Optimal
Kombinasyon



Süre:2-12 ay

Brusella Endokarditi Cerrahi Tedavi

Cerrahi endikasyonları neler



- Refrakter kalp yetmezliği ile sonuçlanan kapak hasarı
- Miyokardial abse
- Ciddi kapak tutulumu
- Emboli

Cerrahi tedavi ne zaman

En az 6 hafta antibiyotik tedavisi sonrası

Brusella Endokarditi Tedavi

Gül HC.Int J Infect Dis. 2009 Nov;13(6):339-43

- Tedavi süresi 2-15 ay arasında değişmekte (ortalama 5 ay)

Tedavi süresine hastaya göre karar verilmelidir
Sabit bir süre belirlemek mümkün değildir

Pappas G. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Dec;5(6):983-90



Korunma

Korunma

- Riskli meslek grupları, bruselloz, bulaşma yolları ve önlemler hakkında devamlı bilgilendirilmelidir
- Mezbahaların uygun yapılandırılması, periyodik temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinin usulüne uygun yapılması, çevre temizliği ve kontamine atıkların usulüne uygun şekilde yok edilmesi için gerekli önlemler alınmalıdır.
- Kontamine hayvan atıklarının yok edilmesi, çevre dezenfeksiyonu usulüne uygun olarak yapılmalıdır. Çiftliklerde sanitasyon koşullarının standartlara uygunluğu sağlanmalı ve kontrol edilmelidir.
- Risk gruplarının kontamine materyal ile uğraşırken gerekli hijyenik kurallara uymalarının sağlanması gerekir

Korunma

- Potansiyel olarak kontamine hayvansal materyaller ile temas durumunda, çalışanlar uygun koruyucu giysiler giymelidirler.
- Materyalin özelliğine göre; su geçirmeyen eldiven, yüz koruyucu maske, göz koruyucu gözlük, su geçirmeyen önlük, aerosol oluşturan bir iş ise solunum maskesi kullanılmalıdır.
- İş bittikten son eller mutlaka yıkanmalıdır.
- Vücudun her hangi bir yerine kontamine materyal bulaştı ise, bol su ile yıkanmalı
- Gözlere herhangi bir materyal sıçradığında konjunktivalar bol su ile yıkanmalıdır.

Gıda kaynaklı bulaşın önlenmesi

- Salamura peynirler en az 3 ay, yumuşak peynirler en az 6 ay bekletildikten sonra tüketilmelidir.
- Süt ve süt ürünleri pastörize edilmeli veya kaynatılmalıdır
- Pastörize edilemiyorsa süt en az 80-85 °C'nin üstünde birkaç dakika ısıtılmalı veya kaynatılmalıdır
- Kaynatma, karıştırılarak yapılmalıdır.
- Süt ürünlerinin de kaynatılmış veya pastörize edilmiş süttten yapılması sağlanmalıdır.
- Et ve et ürünleri iyi pişirilmeden tüketilmemelidir

Korunma

- **Hayvancılık işletmelerine kontrolsüz ve muayene edilmeyen hayvanlar sokulmamalıdır**
- **Hayvanlar düzenli olarak bruselloza karşı aşılatılmalıdır**
- **Hayvanlar atık yaptığıında atık yavruya, yavru zarlarına ve plasentaya kesinlikle çıplak elle temas etmeden veteriner hekime müracaat edilmeli ve hastalık hakkında bilgi alınmalıdır**
- **Hastalıklı hayvanlara ait atık yavru, yavru zarları, plasenta gibi materyaller, etrafa bulaştırılmadan yerleşim alanlarından uzak yerlere sızdırmaz poşetler içerisinde, yırtıcı hayvanların (kedi, köpek, tilki, kurt, çakal gibi) ulaşamayacağı derinliğe, üzerlerine kireç dökülerek gömülmelidir.**

Korunma

- Hasta hayvanların bulunduğu ahırlar ve kullanılan alet ve ekipmanlar dezenfekte edilmeli, dezenfeksiyon işlemi periyodik olarak tekrarlanmalıdır
- Hasta hayvanların sütleri kesinlikle tüketilmemeli, buzağılar emzirilmemeli, kaynatılarak imha edilmelidir
- İşletmesinde hastalıklı hayvan tespit edilen kişiler ile bakıcıları veya bulaş ihtimali olan kişiler sağlık kuruluşuna başvurmalıdır

İnsanlarda Aşı

- Günümüzde İnsanlarda kullanım için lisans almış uygun bir aşı henüz yok

- Aşırıduyarlılık reaksiyonları
- Enfeksiyon oluşturma riski
- 2 yılda bir tekrarının gerekmesi ve tekrarda artan aşırı duyarlılık olasılığı