

BRUSELLOZ

Prof. Dr. Esragül Akıncı

Giriş:

Bruselloz dünyada geniş bir coğrafyaya yayılmış olan bakteriyel zoonotik enfeksiyon hastalığıdır. Yılda 500.000'den fazla yeni vaka bildirilmekte olup, insidansı 0.03-106/100.000 arasında değişmektedir (1,2). İnsanlarda Malta ateşi, Bang hastalığı, ondülan ateş ya da Akdeniz ateşi olarak da bilinen hastalık CDC tarafından kategori B biyolojik silah olarak sınıflandırılmıştır (3,4).

Epidemiyoloji:

İnsanlarda ve çiftlik hayvanlarında önemli morbiditeye yol açan hastalık Ortadoğu, Akdeniz ülkeleri, İran Körfezi, Arabistan, Hint Yarımadası, Balkanlar, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir (2,4,5). Irak, Ürdün ve Suudi Arabistan'da insidansı yılda 100/100.000 hastanın üzerindedir (5). Azerbaycan, Kırgızistan, Kazakistan gibi Orta Asya ülkelerinde endemik olduğunu gösteren veriler de mevcuttur (2,5). Afrika ülkelerinde verilerin yetersiz olması nedeniyle bruselloz insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, buradaki ülkelerde kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri arasında *Brucella spp.* önemli yer tutmaktadır (5). Düşük-orta gelir seviyeli ülkeler ile karşılaştırıldığında, gelişmiş ülkelerde bruselloz insidansı çok daha düşüktür. Gelişmiş ülkelerin çoğunda hastalık eradike edilmiştir (4). Bruselloz seyahat enfeksiyonları arasında da yer almaktadır. Ortadoğu ve Kuzey Afrika'dan dönen turistlerde görülen ateşin 3. en sık nedenidir (5).

Bruselloz ülkemizde endemiktir. Çoğunlukla Orta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir. 2017 yılında bildirilen vaka sayısı 6404'tür (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verisi). Türkiye'nin coğrafik konumu bulaşıcı hastalıkların yayılımı için bir risk faktörüdür. Özellikle doğu ve güneydoğu komşularımız risk teşkil etmektedir. Sınırdaki kanun dışı ve kontrolsüz hayvan hareketleri riski artırmaktadır. Bruselloz Türkiye'nin tüm komşularında endemiktir. İran, Irak, Suriye gibi ülkelerde hem insan, hem de hayvan brusellozu ciddi bir sağlık problemidir. Brusellozun ülkemizde kontrolü için sadece ülkemizde önlem alınması yeterli olmayıp, komşumuz olan ülkelerde de eradikasyon ve önleme programlarının uygulanması, kanun dışı hayvan hareketlerinin engellenmesi gereklidir (6,13).

Ülkemizde brusellozun halen endemik olmasında rol alan birçok neden vardır. Bunlar arasında ülkemizdeki kontrolsüz hayvan hareketleri ve komşumuz olan ülkelerde brusellozun endemik olması önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, kısıtlı veterinerlik hizmetleri de hastalığın yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Diğer taraftan süt ürünleri üretiminde halen geleneksel yöntemlerle çiğ süt kullanılması ve hayvanlarla korunmasız direk temasta bulunulması insan bruselloz vakalarının devam etmesine katkı sağlamaktadır (6).

Etken ve Bulaş Yolları:

Hastalık etkeni Gram negatif, aerobik kokobasil olan *Brucella* bakterisidir. İlk defa 1886-1887 yılları arasında David Bruce tarafından bir hastanın dalağında izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak isimlendirilmiştir (4). İnsanlarda patojen olduğu gösterilen *Brucella* türleri *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis* ve son yıllarda insanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan *B. marina* türleridir (3). İnsanlarda en sık hastalık yapan *B. melitensis*'tir (4). *B. melitensis* aynı zamanda en virülan olan türdür. Virülansı yüksek 2. bakteri *B. canis*'tir. *B. abortus* ise daha hafif şiddette enfeksiyonlara neden olmaktadır (3). Ülkemizde de bruselloz vakalarının çoğunluğunda etken *B. melitensis* olup 2. sırada *B. abortus* gelmektedir (6).

Doğal rezervuarı ve insanlar için enfeksiyon kaynağı evcil hayvanlardır (koyun, keçi, sığır gibi). Bruselloz, pastörize edilememiş enfekte süt ve süt ürünleri tüketimi, enfekte hayvanların kan ve vücut sıvıları ile (özellikle plesanta, düşük materyali, amniyotik sıvı) direkt temas yoluyla, enfekte aerosollerin inhalasyon ya da konjonktivaya inokülasyonu ile bulaşabilir. En sık bulaş yolu kontamine sütlerin tüketimidir. Bu nedenle de hayvancılık ile uğraşan çiftçiler, mezbaha çalışanları, veterinerler yüksek risk grubundadır ve bruselloz bir meslek hastalığıdır (7-9).

Laboratuvar personeli de risk altındadır. Laboratuvar kazaları, aerosolizasyon ve yetersiz önlemler sonucu bakteri personele bulaşabilir. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlarda bruselloz %2 oranında bildirilmiştir. Laboratuvar kaynaklı salgınlar da görülebilir. Brusella bakterisi ile çalışan laboratuvarlarda biyogüvenlik 3 düzeyinde önlemler alınması gerekmektedir (2,10-12).

Ülkemizde hastalık çoğunlukla kırsal kesimde görülmekte olup en önemli bulaş yolu çiğ süttten yapılan taze peynir tüketimidir. Bunun yanında, direkt temas ile ciltteki sıyrık ve kesiklerden, konjonktivadan ya da inhalasyon yolu ile bulaş da bildirilmiştir. Fermantasyon nedeniyle kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaş düşüktür. Kas dokusunda mikroorganizma sayısı düşük olduğundan ve çiğ et tüketilmediğinden et ürünleri ile bulaş riski düşüktür. Bu tür bulaş riski çiftçi, veteriner ve kasaplarda yüksektir (6,13).

Doğu Anadolu bölgesinde 2626 kişi üzerinde yapılan seroepidemiolojik bir çalışmada bruselloz semptomları olmayan ancak hayvanlarla yakın teması olanlarda %1.5, hayvan etleri ile teması olup aşikar bruselloz kliniği olmayanlarda %18, hayvan ve hayvan ürünleri ile teması olmayan ancak süt ve süt ürünleri tüketenlerde %7.4, sığır ve koyun kesim yerlerinde çalışanlarda sırasıyla %11.7 ve %39.9 oranlarında seropozitiflik saptanmıştır (14). Seropozitiflik oranı 20-29 yaş grubundaki erkeklerde en yüksek oranda bulunmuştur. Bu araştırma doğu bölgemizde insan ve hayvanlarda asemptomatik bruselloz olduğunu ve et işiyle uğraşanlarda diğerlerine göre seroprevelansın daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ülkemizin farklı bölgelerinde yaşayan 58.707 sağlıklı kişi ve 3734 mezbaha çalışmada

yapılan başka bir seroepidemiolojik çalışmada aktif bruselloz sırasıyla %1.8 ve %6 oranlarında bulunmuştur. En yüksek seroprevalans Diyarbakır'da (%3.6) tespit edilmiştir (15).

Patogenez:

Brusella makrofaj içinde yaşamayı tercih eden fakültatif intrasellüler bir patojendir. En önemli özelliği, makrofaj içinde uzun süre yaşama ve çoğalma kabiliyetidir. Makrofaj içinde bir taraftan konak savunma mekanizmalarından korunurken, bir taraftan da çoğalır. Bu özelliği kronik enfeksiyonların gelişmesine de zemin hazırlar. Brusellanın intrasellüler yaşam döngüsünü nasıl sürdürdüğü tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, normal konak fonksiyonlarını değiştirerek immün sistemden kaçmak için çeşitli stratejiler geliştirmiştir. Asidik vezikül içinde yaşayabilmesi, makrofajlarda apoptozu inhibe etmesi, fagozom-lizozom füzyonunu önlemesi, tip IV sekresyon sisteminin ekspresyonu ve konak hücre membranına bakteri lipopolisakkaridlerinin insersiyonu bu stratejiler arasında yer almaktadır (16).

Klinik:

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon olup asemptomatik enfeksiyondan ciddi hastalık tablosuna kadar geniş bir klinik spektrum gösterir. İnkübasyon süresi 1-4 hafta arasında değişir. Genel olarak *B. mellitensis* ve *B. suis* daha ciddi enfeksiyon tablosuna neden olur. Akut ya da kronik seyirli olabilir. En sık görülen semptomlar ateş, halsizlik ve artraljidir. Diğer sık görülen semptomlar iştahsızlık, terleme, miyalji, sırt ağrısı, kilo kaybı, hepatosplenomegali gibi semptom ve bulgulardır. Gebelik döneminde hastalık geçirildiğinde (özellikle ilk 2 trimester'da) intrauterin exitus, erken doğum, abortus, düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlara neden olabilir. Semptomların süresine göre hastalık akut (<8 hafta), subakut (8-52 hafta) ve kronik (> 52 hafta) olarak sınıflandırılabilir. Akut dönemde ateş daha sık görülen bir semptomdur (4,8).

Bruselloz, komplikasyonları (fokal tutulum) ve relapsları ile bilinen bir enfeksiyon hastalığıdır. Fokal tutulum hastaların yarısından fazlasında görülür. En fazla tespit edilen komplikasyon **osteoartiküler** tutulumdur (sakroileit, spondilodiskit, paravertebral/psoas apsisi, periferik artrit). Hastaların yarıya yakınında tespit edilir. Vertebrada en fazla lomber bölge tutulumu görülür. Periferik eklemlerde ise genellikle büyük eklemleri (diz, kalça gibi) tutar. **Sinir sistemi** tutulumu (akut ya da kronik menenjit/meningoensefalit, miyelit, radikülit, kraniyal sinir tutulumu, serebral abse) brusellozun ciddi bir komplikasyonudur ve yaklaşık %10 civarında görülür. Konik vakalarda klinik bulgular silik olduğundan tanı konulması yıllar sürebilir. Nöroburusellozda mortalite düşük olmasına rağmen sekel sık görülür. **Genitoüriner sistem** tutulumu %5-10 oranında görülmekte olup en sık görülen klinik tablo epididimo-orşittir. **Kardiyovasküler sistem** tutulumu (endokardit, perikardit, miyokardit, mikotik anevrizma, endarterit, tromboflebit) diğer bir ciddi komplikasyonudur. En sık görülen klinik formu endokardittir (%1). Brusellozda mortalite çoğunlukla endokardit sebebiyledir (%13). Brusellozun daha nadir görülen diğer fokal komplikasyonları; **gastrointestinal** tutulum (hepatit, kolesistit, pankreatit, kolit, peritonit), **pulmoner** tutulum (bronşit, interstisyel

pnömoni, plevral efüzyon, ampiyem, apse), **hematolojik** anormallikler (trombositopeni, anemi, lökopeni, pansitopeni), **cilt** lezyonları (eritematöz maküler/makülopapüler/papülonodüler/eritema nodozum benzeri döküntü, peteşi, purpura, palmar eritem, vaskülit) ve **oküler** tutulumdur (üveit, keratokonjuktivit, optik nörit) (4,8,17-25).

Mortalitesi düşük bir enfeksiyon olmakla birlikte (<%1), tedavi başarısızlığı ve relapslar brusellozda azımsanmayacak düzeydedir. Tedavi sonrası relaps %5-15 oranlarında görülür ve genellikle tedavi bittikten sonra ilk 6 ayda ortaya çıkar. Klinik semptomların tekrar ortaya çıkması, IgG antikor düzeyinde artış olması veya kültür pozitifliği ile karakterizedir. En sık relaps nedenleri tedavi uyumsuzluğu, yetersiz ya da kısa süreli antibiyotik tedavisi ve fokal enfeksiyon odağı varlığıdır. Antibiyotik direnci nadir relaps nedenleri arasındadır (4). Endemik bölgelerde relaps ile re-enfeksiyon ayrımı güç olabilmektedir.

Ülkemizde endemik bölgede yapılan 10 yıllık 1028 vakayı kapsayan retrospektif bir klinik çalışmada hastaların çoğunun (%69.6) 13-44 yaş arasında genç hastalar olduğu, %42.3 hastada hayvancılık öyküsü varken %55.2 hastada mesleki risk olmadığı ve %63.6 hastanın çiğ süt ve süt ürünleri tükettiği tespit edilmiştir. (26). Bu hastaların %61.6'sında akut, %21.6'sında subakut, %13.6'sında kronik bruselloz tespit edilirken %3.2'si relaps olarak değerlendirilmiştir. En sık saptanan semptomlar ateş ve artralji olmuştur. Fokal tutulum %36.1 vakada saptanmış ve en yaygın tutulumun kemik-eklem tutulumu olduğu (hastaların %25.3'i) bildirilmiştir. Santral sinir sistemi (nörobruselloz), genitoüriner sistem (epididimoorşit), kalp (endokardit) ve karaciğer (hepatit) diğer tutulum bölgeleri olarak saptanmıştır. Relaps %4.7 hastada gelişmiş ve en yüksek relaps osteoartiküler tutulumu olan hasta grubunda (%8.5) görülmüştür. Gebelerde bruselloz komplikasyonu olarak abortus, intrauterin ölüm, erken doğum gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu gebelerde sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyinin düşük olduğu rapor edilmiştir.

Tanı:

Bruselloz tanısı öykü, klinik ve laboratuvar bulgular birlikte değerlendirilerek konulur. Laboratuvar tanıda kültür, seroloji ve moleküler yöntemler mevcuttur. Öyküsü bruselloz ile uyumlu olan hastada pozitif seroloji veya kan, steril doku, vücut sıvılarında etkenin üretilmesi ya da PCR ile tespit edilmesi tanı konur. Kan ya da kemik iliği kültüründe etkenin üretilmesi ideal tanı yöntemidir. Otomatize kültür sistemi en efektif kültür tekniğidir. Bakterinin izolasyon süresini 3 güne kadar kısaltmıştır. Serolojik yöntemler arasında en sık kullanılan serum aglütinasyon testidir (SAT). Endemik bölgelerde 1:160 ve üzerindeki titreler anlamlı kabul edilmektedir. Akut ve konvelesan serum örneklerinde (\geq 2 hafta arayla alınan serum örnekleri) 4 kat ve üzerinde titre artışı olduğunun gösterilmesi tanıda en iyi serolojik göstergedir. Hızlı tanı testi olan Rose Bengal aglütinasyon testinin de spesivite ve sensitivitesi yüksektir. Serum aglütinasyon testinde, *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* gibi bakteriler ile çapraz reaksiyon; enfeksiyonun erken döneminde, inkomplet ya da blokan antikor varlığında yalancı negatif sonuç gibi dezavantajlar vardır. ELISA tanıda 2. en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Spesifik IgM, IgG ve IgA tespitinde sensitivitesi ve

spesivitesi yüksek bir yöntemdir. Ancak serum aglütinasyon testine önemli bir üstünlüğü yoktur. Moleküler yöntemlerden PCR testi erken tanı imkanı sağlar. İnokülasyondan 10 gün sonra pozitifleşir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Kan ve dokularda yapılabilir. Ancak rutinde kullanılmaz ve standardizasyonuna ihtiyaç vardır (4,27).

Serolojik testlerin negatif olması bruselloz tanısını dışlamadığı gibi pozitif olması da her zaman tanı koydurmaz. Brusella antikorları uzun süre pozitif kaldığından aktif enfeksiyon ile geçirilmiş brusellozu ayırt etmez. Bu gibi durumlarda IgG avidite testi kullanılabilir (4).

Tedavi:

Brusellozda kombine antibiyotik tedavisi kullanılır. Komplike olmayan bruselloz tedavisinde 2 majör kombinasyon vardır: Doksisisiklin + rifampisin ya da doksisisiklin + streptomisin. Streptomisin yerine gentamisin de kullanılabilir. Tedavi süresi minimum 6 haftadır. Streptomisin ilk 14-21 gün, gentamisinin ilk 5-14 gün kullanılması önerilmektedir. Kombinasyonlarda kullanılacak alternatif antibiyotikler ofloksasin, siprofloksasin, seftriakson ve TMP-SMZ'dir. Fokal tutulumu olan komplike vakalarda ikili-üçlü kombinasyonların daha uzun sürelerde kullanılması gerekmektedir. Gebelerde seftriakson, rifampisin ve TMP-SMZ kullanılacak antibiyotiklerdir. Ancak, TMP-SMZ'nin kernikterus riski unutulmamalıdır. Relapslarda neden genellikle antibiyotik direnci değildir. Çoğunlukla yetersiz tedavi (süre, doz vb) sonucu relaps görülmektedir. Bu durumda standart tedavinin tekrar başlanması önerilmektedir (4, 27).

Kontrol ve Korunma:

Brusellozun kontrol ve korunma stratejileri ile hastalığın toplumdaki sıklığı ve hayvanlardan insanlara geçişi azaltılabilir. İnsan brusellozunu azaltmanın en iyi yolu, çiftlik hayvanlarında brusellozu azaltmaktır. Hayvanların aşılması hem hayvanlarda enfeksiyon prevalansını, hem de insanlarda hastalık riskini azaltır. Hayvanlarda en fazla kullanılan aşılardan koyun ve keçiler için *B. melitensis* Rev1 canlı attenüe aşı ve sığırlarda kullanılan *B. abortus* S19 canlı attenüe aşısıdır. Her iki aşı da iyi düzeyde koruyuculuk sağlar. Aşının kullanıldığı ülkelerde hayvan brusellozu prevalansında belirgin azalma olduğu ve aşılamanın maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (4,6).

Sütün pastörize edildikten sonra kullanılması diğer bir korunma yöntemidir. Pastörizasyon merkezleri ile riskin yarı yarıya azaltıldığı gösterilmiştir. Enfekte hayvanlarla temas öncesi koruyucu önlemlerin alınması (koruyucu giysiler, kontamine malzemelerin dezenfeksiyonu vb) ve kişisel hijyene dikkat edilmesi insanlara enfeksiyonun bulaşmasını önleyebilir (6).

Ulusal sörveyans, hayvanların aşılması, korunma ve kontrol programlarının uygulanması hastalığın önlenmesi için alınması gereken önlemlerdir. Kontrol ve eradikasyon programlarının başarılı olması için öncelikle doğru bilgi toplanması, yani etkin bir sörveyans

sistemi kurulması gereklidir. Ancak bu şekilde doğru kararlar alınabilir. Ülkemizde özellikle veterinerlikte sörveyans sisteminin güçlendirilmesi gerekmektedir.

Bruselloz kontrolünde başarılı olunması için sektörler arası işbirliği şarttır. Özellikle sağlık ve tarım-hayvancılık sektörleri arasında güçlü bir işbirliği olmalıdır. Ülkemizde bu işbirliği sağlanmış olmakla birlikte süreklilik arz etmesi ve daha da güçlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol.* 2010;140:392-398.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:91.
3. Galińska EM, Zagorski J. Brucellosis in humans-etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agricult Environmet Med*, 2013;20:233-238.
4. Gul HC, Erdem H. Brucellosis (*Brucella* species). In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, eight edition 2010;2584-2589.
5. Rubach MP, Halliday Jo EB, Cleaveland S, Crump JA. Brucellosis in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2013 Oct; 26(5): 404-412.
6. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey-an overview. *Int J Infect Dis*, 2012: e228-e235.
7. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2325.
8. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview. *Int J Infect Dis* 2003; 7:173.
9. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25:188.
10. Fiori PL, Mastrandrea S, Rappelli P, Cappuccinelli P. *Brucella abortus* infection acquired in microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2005.
11. Gruner E, Bernasconi E, Galeazzi RL, et al. Brucellosis: an occupational hazard for medical laboratory personnel. Report of five cases. *Infection* 1994; 22:33.
12. Bouza E, Sanchez-Carrillo C, Hernangomez S, et al. Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. *J Hosp Infect.* 2005;61:80-83.
13. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen Ö, Akdeniz H. Clinical manifestation and complication in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e457-e546.
14. Ogutman R. *J Clin Pathol.* Brucellosis in eastern Turkey. 1972 Jun; 25(6): 552.
15. Cetin ET, Coral B, Bilgiy A, Bilgehan H, Sipahioğlu O, Gurel M. Incidence of human brucellosis in Turkey (in Turkish). *Doğa Tr J Medical Sciences* 1990; 14: 324-334.
16. Bodur H. Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics.* 2012;5(1):15-23.
17. Aygen B, Doganay M, Sumerkan B, et al. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Malad Infect* 2002; 32:485.

18. Kayaaslan B, Akinci E, Baştuğ A, Eren SS, Öngürü P, But A, Yetkin MA, Bodur H. "Analysis of 161 adult patients with brucellosis". *Turkish Journal of Medical Science*, 2013; 43(2), 187-93.
19. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Dec; 6(12): e1929.
20. Kayaaslan B, Bastug A, Aydin E, Akinci E, But A, Aslaner H, Yetkin MA, Bodur H. A long-term survey of brucellosis: Is there any marker to predict the complicated cases? *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(3):215-21
21. Akinci E, Bodur H, Cevik MA, et al. A complication of brucellosis: epididymoorchitis. *Int J Infect Dis*. 2006 Mar;10(2):171-7.
22. Bodur H, Erbay A, Colpan A, Akinci E. Brucellar spondylitis. *Rheumatol Int*. 2004 Jul;24(4):221-6.
23. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(2):94-7.
24. Erbay A, Bodur H, Akinci E, Colpan A, Cevik MA. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(3):196-7.
25. Erdem H, Inan A, Elaldi N, et al. Respiratory system involvement in brucellosis: the results of the Kardelen study. *Chest* 2014; 145:87.
26. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen Ö, Akdeniz H. Clinical manifestation and complication in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*, 2010; 14: e457-e546.
27. Mile Bosilkovski, MD. Brucellosis: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Uptodate, May 2018