

Bruselloz

Dr Şafak Kaya

SBÜ Gazi Yaşargil EAH



Tanım

- ✓ En yaygın zoonoz
- ✓ Brusella bakterilerince oluşur
- ✓ Primer olarak ot yiyen hayvanların hastalığı (Koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanlar)
- ✓ Bu hayvanlardan insanlara bulaş
- ✓ Çeşitli klinik tablolara yol açmakta

- ✓ Mal hastalığı
- ✓ Peynir hastalığı
- ✓ Malta Humması
- ✓ Akdeniz Humması
- ✓ Cebelitarık Humması
- ✓ Ondülan Ateş (Dalgalı Humma)
- ✓ Koyun Hastalığı
- ✓ Kıbrıs ateşi
- ✓ Kırım ateşi

Tarihçe

MÖ 10.000 yıllarında tarım toplumuna geçiş yapan insanoğlu, bin yıl sonrasında koyunu ve sığırı evcilleştirmiş

Zamanla kurulan sıkı temas ve süt kullanımı ile brusella bakterisinin hayvanlardan insanlara geçişi??

İlk buluntu günümüzden 2500 yıl öncesinin İtalya'sına dayanmakta

İnsan vertebralarında bruselloza bağlı spesifik hasarlar gözlenmiştir.



Tarihçe



- 1853 yılında Kırım Savaşı esnasında ateşli hastalıktan ölümler

✓ J.A.Marston haftalarca süren ateş yüksekliği, kilo kaybı, kas ve eklem ağrılarını anlatan bir makale yayınladı ve tarihteki ilk **Malta Humması** vakası olarak kayıtlara geçti.

✓ David Bruce, 1881 yılında orduya katıldı ve vakaları araştırmak için 1884 yılında Malta'ya tayin edildi.

✓ 1887'de nihayet ölen askerlerin dalak, karaciğer ve böbreklerinde '**Micrococcus**' olarak adlandırdığı patojeni saptayıp üretti.

✓ 1897'de ise, Danimarkalı veteriner hekim olan Bernhard Bang, **Basillus abortus** ismini verdiği ve sığırlarda abortus ile ölüme yol açan etkeni saptadı.

Tarihçe

- ✓ İlerleyen yıllarda Bang ateşi etkeninin aslında *Micrococcus Melitensis*'in diğeri bir türü olduğu anlaşılmış ve isimlendirme 'Brusella abortus' olarak değiştirilmiştir.
- ✓ 1914 yılına gelindiğinde domuz ve ineklerde de benzer etkenin saptandığı bildirilmiştir.

✓ 4 yıl sonra Amerikalı bakteriyolog Alice Evans yaptığı çalışmalar sonucu aslında tüm patojenlerin aynı etken olduğunu belirtmiştir.



David Bruce (ortada), Akdeniz Ateşi (bruselloz) Komisyonu üyeleriyle

Tarihçe

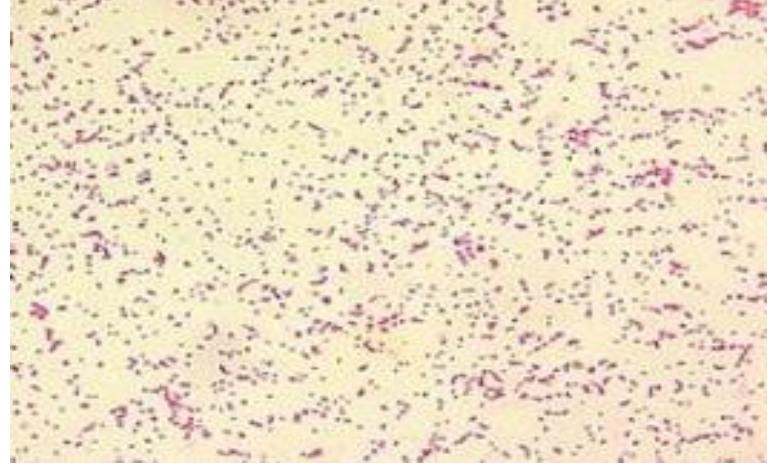
- Ülkemizde bruselloz ilk defa 1905 yılında Mehmet Sabit Akalın ve Hüsamettin Kural tarafından Kuleli Askeri Hastanesinde tespit edildi.



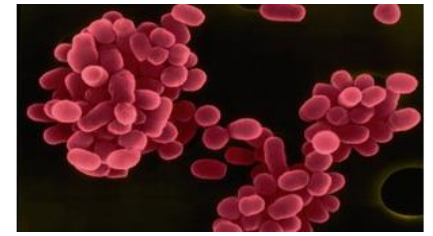
*Çayakar. Bruselloz ve Tulareminin Tarihsel Yolculukları.
Aegean J Med Sci 2018;2:83-87*

Etyoloji

- ✓ 0.6 μm eninde, 1.5 μm boyunda
- ✓ Gram negatif kokobasiller
- ✓ Hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, aerop veya mikroaerofil, toksin üretmez .
- ✓ İntrasellüler ürer ve bu nedenle konak savunmasından kaçabilir.



Etyoloji



Tür	Konak Hayvan	İnsanlarda hastalık
Eski türler		
<i>B. melitensis</i>	Keçi, koyun, deve	(+) En yaygın
<i>B. abortus</i>	Sığır, deve, buffalo, geyik	(+) 2. yaygın
<i>B. suis</i>	Domuz , yabani tavşan , ren geyiği, kemirgen	(+)
<i>B. canis</i>	Köpekgiller	(+)
<i>B. ovis</i>	Koyun	(-)
<i>B. neotomae</i>	Kemirgenler	(-)
Yeni türler		
<i>B. ceti</i>	Balina, yunus balığı, domuz balığı, fok	Nörobruselloz, spondilit ve laboratuvar kaynaklı
<i>B. pinnipedialis</i>	Ayı balığı	(+)
<i>B. microti</i>	Kırmızı tilki, tarla faresi	(-)
<i>B. inopinata</i>	Bilinmiyor	Prostetik meme implant infeksiyonu

Etyoloji

- ✓ Brusella cinsi mikroorganizmalar 60° C'da 10 dakikada, %0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olur.
- ✓ Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir.

Organizmalar ısıya, iyonlaştırıcı radyasyona, dezenfektanlara ve pastörizasyona karşı hassastır.

Etyoloji

- ✓ Ahır tozlarında 6 hafta
- ✓ Suda 10 hafta
- ✓ İnfekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün
- ✓ %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün,
- ✓ %17 tuz içerende ise bir ay yaşayabilir.



Epidemiyoloji

Brucellosis incidence by country (cases per 100,000 person-years)

Country	Study level	Incidence per 100,000 person-years
North Africa and Middle East		
Egypt	Sub-national	0.28 to 70.00
Gaza	Sub-national	8.00
Sub-Saharan Africa		
Chad	Sub-national	34.86
Western Europe		
Germany	Sub-national	0.03
Greece	Sub-national	4.00 to 23.40
South America		
Colombia	Sub-national	12.84
Venezuela	Sub-national	25.69
North America		
United States	Sub-national	0.02 to 0.09

Brusellozun endemik bölgeleri arasında Afrika, Güney Amerika, Orta Doğu, Orta Asya, Çin, Hindistan, Güneydoğu Asya, Güney Afrika ve Meksika ile Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülür. Yumurtaları yer alır

Dünya genelinde insidans 500 bin olgunun üzerindedir
Artan uluslararası turizm, ticaret ve göç nedeniyle bruselloz prevalansı artmaktadır
Zoonoz!!

2.4 milyar insan risk altında

Ülkemizde Bruselloz

BRUSELLOZ

Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2008-2017

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2008	71.517.100	9818	13,73	1	0,01
2009	72.561.312	9385	12,93	0	0,00
2010	73.722.988	7703	10,45	0	0,00

Grafik 1 - Bruselloz Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı, Türkiye, 2008-2017



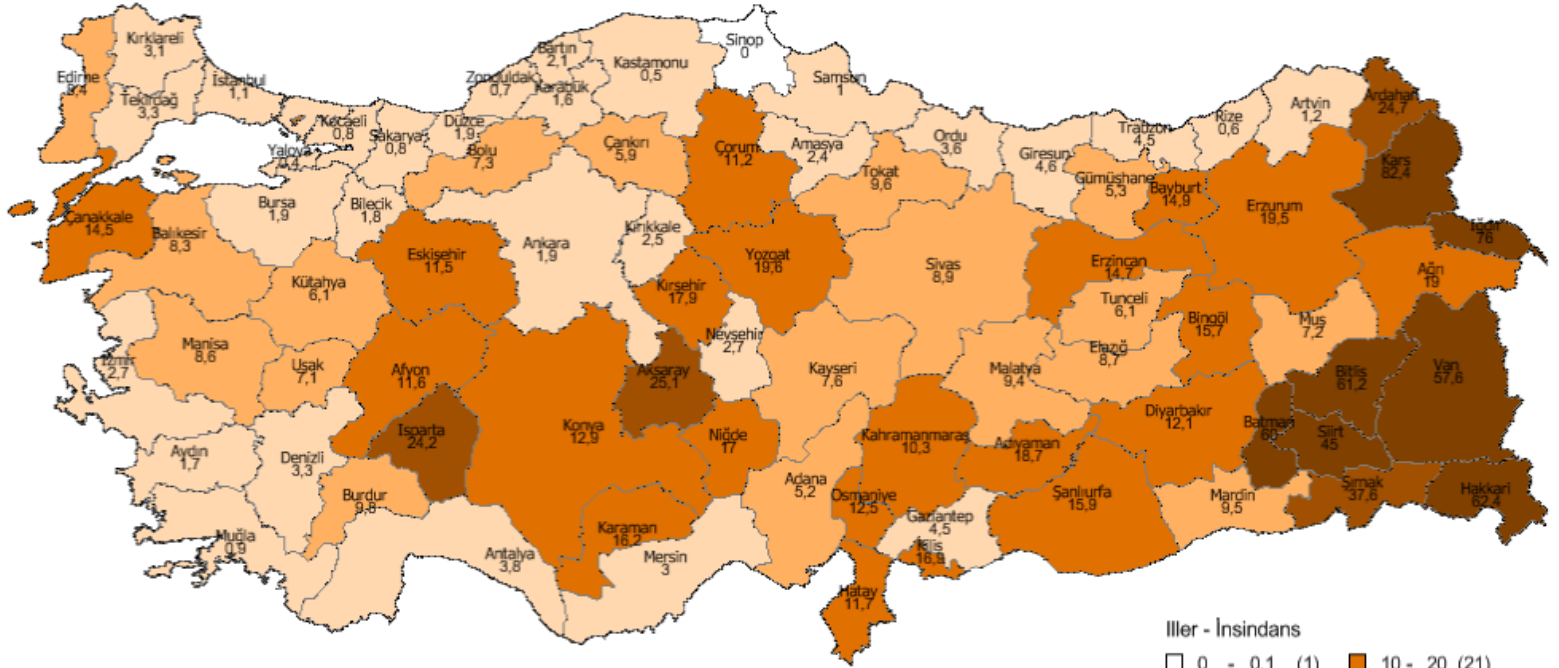
Ülkemizde bruselloz



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Bruselloz İnsidans Haritası, Türkiye, 2017



Türkiye de Seropozitiflik % 2-6'dır.

Ülkemizde her yaş ve cinste hastalık görülmekle birlikte 15-35 yaş grubunda daha sık

Bulaş yolu

- ✓ Enfekte, pastörize edilmemiş hayvansal ürünlerin tüketimi ★
- ✓ Deri veya mukozanın enfekte hayvan dokusu (plasenta ve düşük ürünleri gibi) veya enfekte hayvan sıvıları (tükürük veya süt gibi) ile teması
- ✓ Enfekte aerosol haline getirilmiş hayvan dokularının solunması

- ✓ Kan transfüzyonu, emzirme, cinsel temas, konjenital bulaşım
- insandan insana enfeksiyonu nedeniyle insandan insana bulaşım vakaları tanımlanmıştır.

Bruselloz, çobanlar, mezbaha çalışanları, veterinerler, süt endüstrisi çalışanları ve laboratuvar personeline görülen bir meslek hastalığıdır.

- ✓ Yoğurt, kaşar ve tulum peyniri ile bulaş söz konusu değildir.

Bulaş yolu

- ✓ Hayvan aşılarında kullanılan B. abortus S19 ve B. melitensis Rev 1 insanlar için avirulan değil
- ✓ B. abortus RB 51 daha düşük patojeniteye sahip



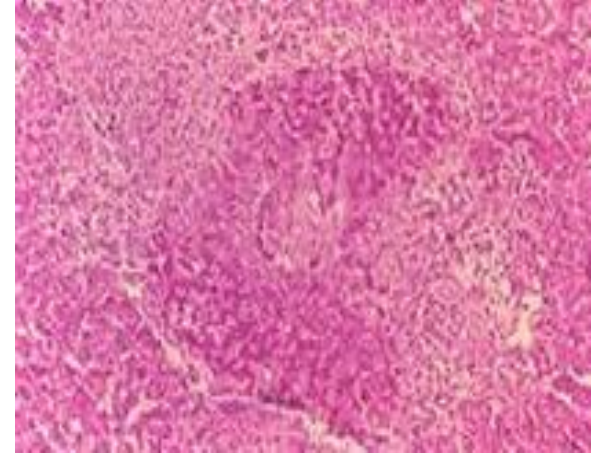
Patogenez

- ✓ Gastrointestinal sistem, deri, nadiren de solunum yolu veya diğer mukoza yüzeylerinden alınır.
- ✓ İlk üremesini bölgesel lenf bezlerinde (mezenterik, aksiler, servikal, supraklavikular) yapar.
- ✓ Hematojen yolla RES organlarına yayılır.

✓ Yerleştiği başlıca organlar; karaciğer, dalak, kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemi, endokard, testis ve overlerdir.

Patogenez

- Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epiteloid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili **granülomlar**, **karakteristik histopatolojik** görünümü oluştururlar.



Klinik

✓ İnk 2-4 hafta-bazen birkaç aya kadar uzar.

✓ Klinik özellikleri değişken, her organı tutabilmekte

•Semptom süresi;
Akut: <2 ay
Subakut:2-12 ay
Kronik: >12 ay

Genellikle halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrıları ve subfebril ateşle yani genel infeksiyon belirtileri ile başlar.

Klinik

Akut bruselloz

- ✓ Ateş, Artralji, Başağrısı
- ✓ Halsizlik, Yorgunluk
- ✓ Hepatomegali,
- ✓ Splenomegali
- ✓ Lenfadenopati



Subakut bruselloz

- ✓ Subfebril ateş görülebilir.
- ✓ Halsizlik, iştahsızlık.
- ✓ İnfluenza benzeri klinik tablolar.
- ✓ Tekrarlı ateşli periyodlar

Kronik bruselloz

- ✓ Uygun tedavi edilmemiş, özellikle >40 yaş olgularda ve/veya fokal tutulumlarda siktir.
- ✓ Psikiyatrik/romatolojik hastalıkları anımsatan tablolar
- ✓ Kronik Yorgunluk Sendromu, depresyon, artralji ile gelebilir.

Komplikasyonlar

Yetişkinlerde çocuklara göre daha sık
fokal tutulum olasılığı % 30 (6-92)

- ✓ Osteoartiküler (%20-30) : Sakroileit (%45), Periferal artrit (%40), Spondilit (%7).
- ✓ Genitoüriner (%2-40): Epididimo-orşit (%10)
- ✓ Nörobruselloz (%1-2)
- ✓ Endokardit (%1)
- ✓ Gastrointestinal (%1)
- ✓ Cilt (%5)

Komplikasyonlar

Osteoartiküler:

- En yaygın (%20-70)
Sakroileit
- Artrit; diz>omuz>kalça
- Spondilodiskit ; L4-5

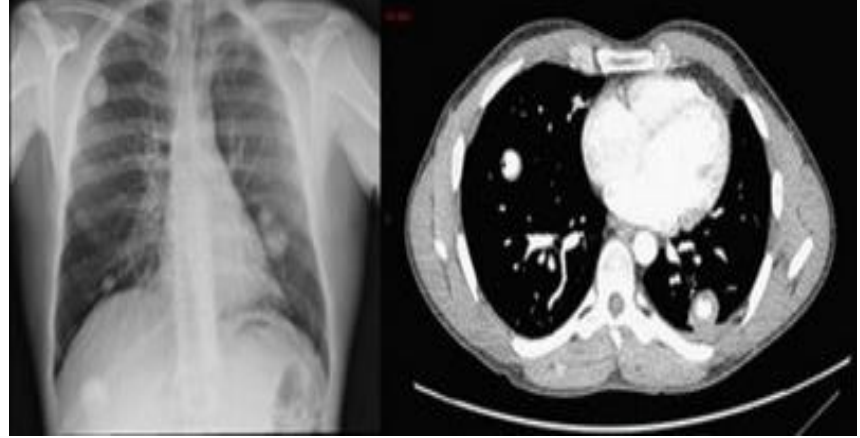
Gastrointestinal:

- Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya konstipasyon
- İleit, kolit, bakteriyel peritonit nadiren
- B. abortus granülomatöz hepatit (%3)
- Hepatik abse, akut ve kr kolesistit nadiren
- Hastalarda karaciğer fonksiyon testleri hafif düzeyde yükselebilir

Komplikasyonlar

Solunum sistemi: %2

- Öksürük
- Bronşit, interstisyel pnömoni, hiler LAP, nodül, ampiyem, plörezi



Nörolojik:%2-5

- En sık menenjit veya meningoensefalit,
- Serebral vaskülit, mikotik anevrizma, beyin ve epidural abse, infarkt, hemoraji, serebellar ataksi
- Periferik sinir komplikasyonları; nöropati, radikülopati, Guillain-Barre sendromu

Komplikasyonlar

Kardiyovasküler sistem, %1-3

- İnfektif endokardit en sık gelişen KVS komplikasyonu
- En sık ölüm nedeni
- %60 kapak hastalığı (özl.le aort)
- Miyokardit ve perikardit
- Endarterit,tromboflebit

Genitoüriner sistem, %1-5

- Erkeklerde en sık unilateral epididimiorşittir.
- Pelvik abse, salpenjit, pyelonefrit ve renal apse nadir

Hematolojik

- Anemi en sık (%74)
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Pansitopeni

Dermatolojik (%2-10)

- EN, maküler, makülopapüler döküntüler, eritem, peteşi, purpura, granülomatöz vaskülit

Göz

- Nadirdir
- Geç komplikasyon
- En sık üveit
- Keratokonjunktivit, kornea ülseri, iridosiklit, endoftalmit, papil ödem

Tanı



Anamnez ve
FM

Biyokimyasal ve
hematolojik
tetkikler

Mikrobiyolojik tetkikler

Tanı

- ✓ Epidemiyolojik maruziyet (pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketimi, endemik bir bölgede hayvanlara maruz kalma ve/veya mesleki maruziyet) ile beraber
- ✓ Belirti ve semptomları (ateş, halsizlik, gece terlemesi ve artralji) olan hastalarda

Bruselloz akla gelmeli!!

Laboratuvar bulguları

- Hematolojik tetkikler;
 - Lökosit sayısı; normal, düşük veya yüksek
 - Anemi
 - Trombositopeni
 - Pansitopeni
- Biyokimyasal tetkikler;
 - AST, ALT yüksekliği
- CRP yüksekliği
- ESH orta derecede yükseklik

[Indian J Med Res.](#) 2018 Jan; 147(1): 73–80.

doi: [10.4103/ijmr.IJMR_542_15](#)

Cytopenia in adult brucellosis patients

[Safak Kaya](#),¹ [Nazif Elaldj](#),⁴ [Ozcan Deveci](#),² [Ahmet Emre Eskazan](#),⁵ [Muhammed Bekcibasi](#),³ and [Salih Hosoglu](#)²

PMCID: PMC5967221

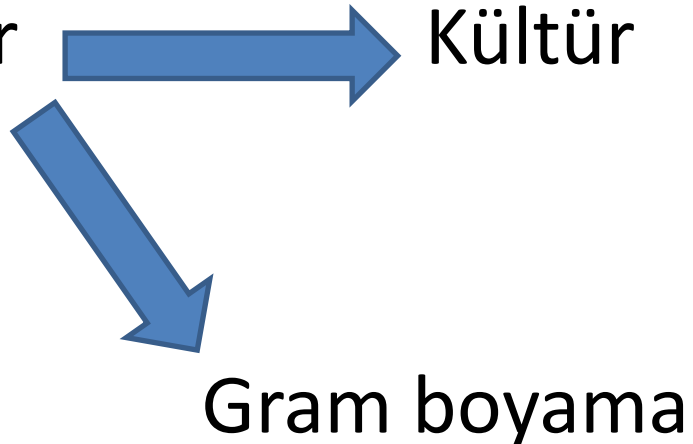
PMID: [29749364](#)

Tanı

Mikrobiyolojik Tetkikler

- Bakteriyolojik Yöntemler
- Serolojik yöntemler
- Moleküler tanı yöntemleri

Tanı

- Bakteriyolojik yöntemler  Kültür
- Gram boyama

Kültür tanıda altın standart yöntem

- ✓ Kan, vücut sıvısı ve ya doku
- ✓ Kan kültürü pozitifliği %15-90
- ✓ Kİ kültürü pozitifliği daha yüksek

İzolasyon Oranını Etkileyen Faktörler

Akut: % 17- 92.5 (ortalama % 45) ve Kronik: 5-50 %

- Tedavi alan olgularda İzolasyon oranı azalmaktadır.
- Kan kültürü: %50 ve Kemik iliği: %80 (Gotuzzo et al 1986)
- Kan kültürü: %28.5 ve Kemik iliği: % 47.6 (Özkurt ve ark. 2000)

- 24 saatte 3 kan kültür seti alınması

- Kemik iliği > Kan:

- 90% vs 70% (Gotuzzo et al 1986)

- Liziz konsantrasyon ile izolasyon oranı artma.

Yöntem

İzolasyon oranı

İzolasyon süresi

Klinik ve Epidemiyolojik Bruselloz Şüphesinde;

- ✓ Kan kültüründe etkenin üretilmediği,
- ✓ Serolojik testlerle tanı konulamadığı durumlarda

Kemik iliği kültürü

- ✓ Relaps gelişiminde
- ✓ Nedeni bilinmeyen Ateş
- ✓ Açıklanamayan Artrit ve hematolojik anomali varlığında

Otomatize

% 52-94.1

% 81.3

Bactec 9240: 7-10 gün

BacT/Alert: <7 gün

Moleküler Tanı

PCR

Kullanım alanları:

✓ Klinik örneklerden direkt tanımlama Akut Bruselloz

✓ PCR b... ün

Standardizasyon???

Ochro... ropi, Agrobacterium,
... çapraz reaksiyon

✓ Antibiyotik... ampisilin... gen araştırılması

Tanı

• Klinik örneklerde

Daha fazla sayıda moleküler marker kullanımı!!!
Real-time/multiplex PCR (Sensitivite:%100 Spesifite:%93)

- ✓ DNA izolasyon yöntemlerindeki farklılıklar,
- ✓ Farklı hedef bölgeler
- ✓ Farklı saptama sınırları
- ✓ Kullanılan örnek tipi

RT –PCR & Kan Kùltürü

Klinik	RT-PCR (%)	Kan kùltürü (%)
Akut bruselloz	91.2	38.2
Kronik bruselloz	66.7	16.7
Fokal organ tutulumu	90	40

Nörobruselloz ve lokalize enfeksiyonlar

Serolojik yöntemler

Rose
Bengal

Coombs
testi

Standart
Tüp
Aggl.
Testi

Kompleman
Fiksasyon
Testi

ELISA

BRUCELLA
CAPT

immünfloresan
test

Spot Test



Tanı

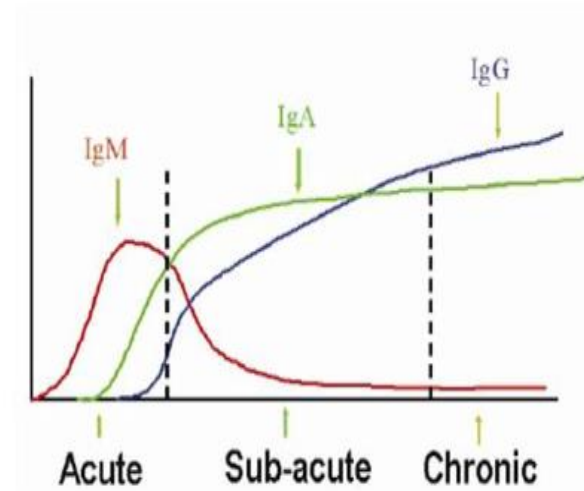
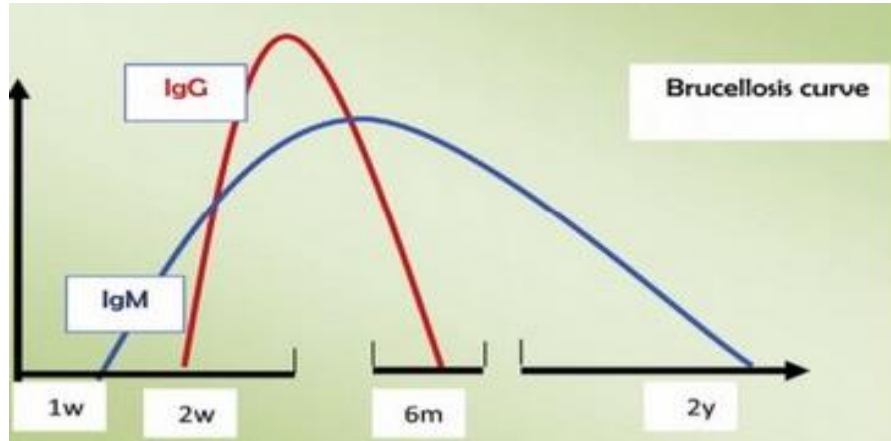
- Antikor yanıtını araştırdığımız temel antijen lipopolisakkarit yapısındaki antijenlerdir

S-LPS

Ak
ön
bel
lgA

Akut olgularda
Rose Bengal, SAT, ELISA, dipstick veya
lateral- flow
testlerinin kullanılması
en uygun tanı performansını sağlayacaktır

Kronik olgularda
Coombs', BrucellaCapt, ELISA, IFA testlerinin kullanılması
en uygun tanı performansını sağlarken,
RB ve SAT tanı için yeterli olmadığı kabul edilmektedir.

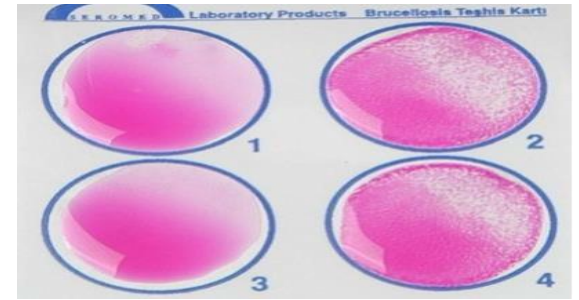


6 aydan uzun yüksek IgG/IgA düzeyi kronik ya da relapsı düşündürür.

Bruselloz evresi	IgM	IgG	IgA
Akut	↑↑↑↑	↑↑↑ (IgG1 ve IgG3)	↑
Kronik	∅	↑↑ (IgG1 ve IgG4)	↑↑
Relaps	∅	↑↑	↑

Tanı

Rose Bengal Testi (RBT)



Aktif Brusellozlu olgularda:

Yalancı pozitiflik;

- Blokan antijen test pozitif. Fa
- Yüksek titre aglütinasyonu

- ✓ V.cholerae
- ✓ F.tularensis
- ✓ Y.enterocolitica
- ✓ M.tuberculosis
- ✓ Lenfoma

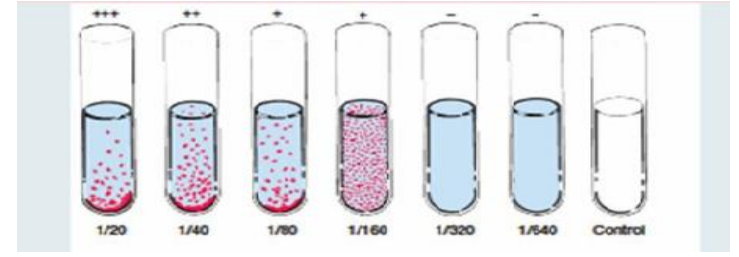
içerisinde
(CT titresi)
dir.

Tanı

Tarama Testleri: Algoritma



TÜP AGLÜTİNASYON TESTİ



- S-LPS'e karşı gelişen total antikorları (IgM ve IgG2)
- B.abortus, B.melitensis, B.suis'e karşı gelişen antikorlar

Avantajları

- Basit bir test olması,
- Genellikle ilk pozitifleşen test
- Veri fazlalığı,
- Akut bruselloz'da: "yüksek duyarlılık ve özgüllük"
- Doğru, tekrarlanabilir ve güvenilir.

Dezavantajları

- Zaman alıcı
- Saha çalışmalarına uygun olmaması
- Hastalık evresinin saptanamaması
- Uzun süre yüksek titrede antikor varlığı,
- Çapraz reaksiyonların varlığı (öz. Y.enterocolitica O:9)
- Yalancı negatiflik

Tanısal titre:

- Hastalığın toplumdaki genel prevalansına ve
- Çalışılan popülasyonun özeliğine göre
 - Epidemiyolojik, klinik belirti ve bulguların varlığı,
 - Kırsal ve kentsel bölgede yaşam, risk grubunda yer alma,
 - Hastalık evresi (aktif-inaktif) gibi parametreler

Akut enfeksiyon:

- Tek örnekte 1:160 veya serokonversiyonunun gösterilmesi

STA ile Takip-İzlem

Uygun tedavi ile IgG düzeylerinin 5-12. aylarda hızlı ve belirgin azalma, düşük düzeylere indiğine yönelik yayınlara rağmen,



IgG düzeylerinin çok daha uzun süre saptanabilir düzeylerde (1:160) kaldığı gösterilmiş.

Standart Tüp Aglütinasyon (STA) Testi

Yalancı pozitiflik

- *F. tularensis*
- *Y. enterocolitica*
- *V. cholera*
- *Salmonella* spp.
- *S. maltophilia*
- *E. coli* O157
- Brucella deri testi

Yalancı negatiflik

- Agamaglobulinemi
- Hastalığın erken dönemi
- *B. canis* infeksiyonları
- Kronik bruselloz
- Blokan antikor varlığı
- Prozon olayı

2-ME ve Rivanol

➤ STA, IgM ve IgG antikorlarını saptarken,

- ✓ Hastalığın evrelerinin saptanması,
- ✓ Antimikrobiyal tedavinin etkinliğinin ve
- ✓ Prognozun değerlendirilmesinde önemli
- ✓ Duyarlılığı STA göre daha az fakat "Kronik olguların saptanmasında STA testine göre daha üstün

ELISA



➤ Eylem ve IgA antikorları

Avantajları

- Blokant antikorlardan etkilenmemesi
- Kantitatif olması
- Objektif sonuç vermesi,
- Kolay uygulanabilmesi,
 - Çok sayıda örnek çalışılabilmesi,
 - Yaklaşık 3 saatte sonuçlandırılabilmesi,
- Kitle taramalarına uygun olması

yüksek

sap

ser

na seçilece

Dezavantajları

- Ekipman gereksinimi.
 - Antijenik standartizasyonun olmaması,
- Anti-human globulin preparatlarının kalite farklılığı,
 - Sonuçların yorumlanmasında yaşanan sorunlar

Coombs Testi

Blokan antikorların varlığı

Dezavantajları

- Zaman alıcı (sentrifügasyon ve yıkama işlemi)
 - Subjektif değerlendirme
- Eksik “incomplete” antikorlar saptanamayabilir
 - Yalancı negatif sonuç: % 6-7 oranında.

BRUCELLACAPT® Test

- Hem brucella aglütinini hem de aglütinasyon vermeyen IgG ve IgA antikorlarını tek asamada saptayabilen immün

Tanısal Titre:

- ✓ STA $\geq 1:160$ ve CT $\geq 1:160-320$,
- ✓ Brucellacapt: $\geq 1:320-640$,
- ✓ STA ile pozitif çıkan olgular **Brucellacapt** ile daha yüksek titrelerde pozitif bulunacaktır.

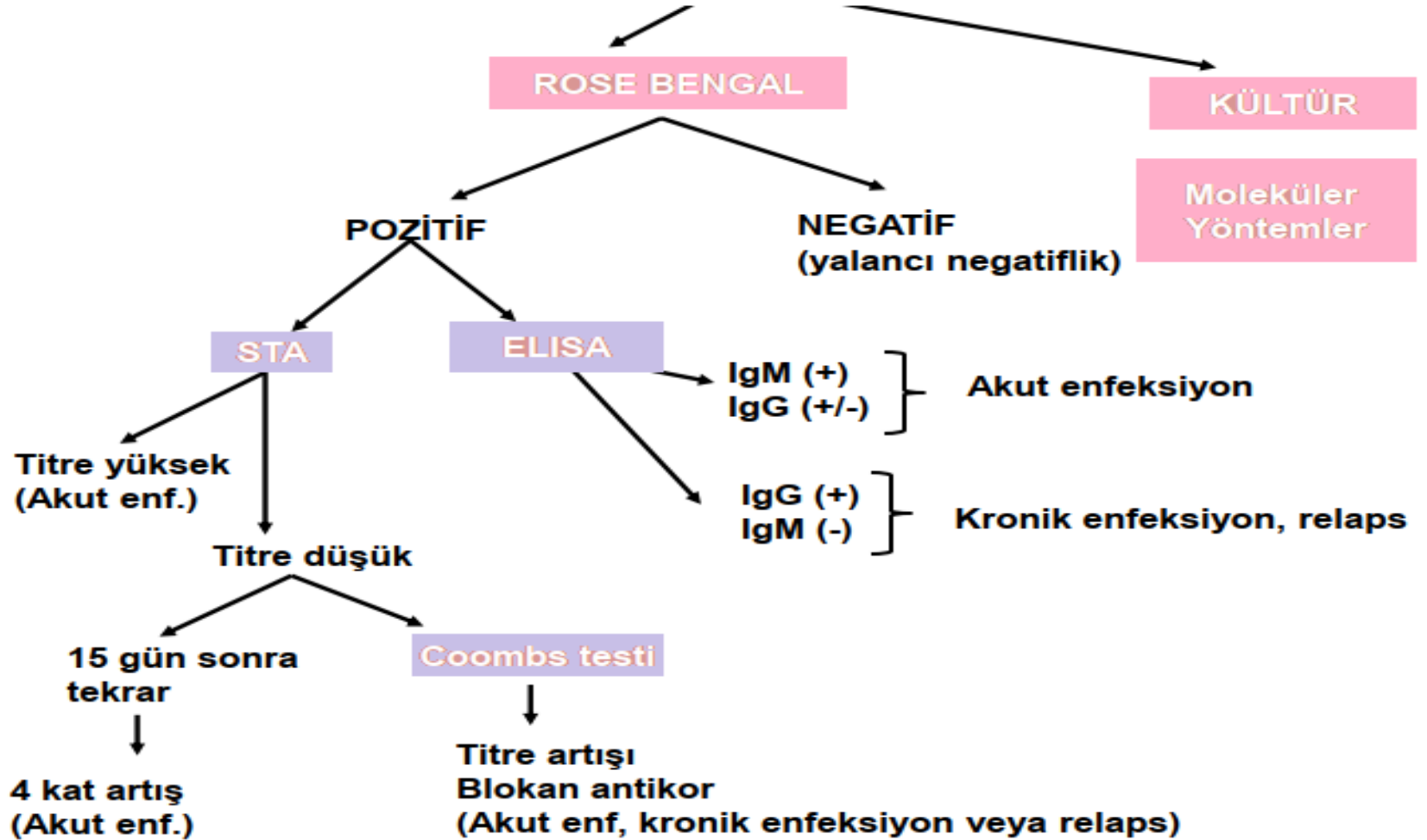
- Aksine; bu testler ile yakalanamayan olguların saptanması amacıyla geliştirilmiştir.

Kompleman Fiksasyon Testi


- En sensitif ve en spesifik konvansiyonel serolojik yöntem olması nedeniyle bruselloz tanısında doğrulama testi olarak kabul edilmektedir.

Kronik bruselloz
tanısında en
değerli testtir

Bruselloz Tanı



Yardımcı tetkikler

- ✓ Radyoloji
 - Spondilodiskit  MRG
- ✓ Ekokardiyografi
- ✓ Histopatoloji
 - Kemik iliği ve karaciğer biyopsisinde, *B. melitensis* ve *B. abortus*'a bağlı nonkazeifiye granülomlar (epitelioid hücreler, polimorfonükleer lökositler, lenfositler ve bazı dev hücrelerden oluşan) görülebilir.
 - *B. melitensis* enfeksiyonunda granülomlar çok küçüktür.
 - *B. suis* enfeksiyonuna sıklıkla kronik apse oluşumu eşlik eder.

Ayırıcı Tanı

- Sıtma
- Tüberküloz
- Visseral leishmaniasis
- Malignite
- Q ateşi
- Kollagen doku hastalığı
- Lenfoma
- Tifo
- Lyme
- Septik artrit-reaktif artrit



TEDAVİ

- Bruselloz tedavisinin amacı hastalığı kontrol etmek ve komplikasyonları, nüksleri, sekelleri ve mortaliteyi önlemektir

Tedavinin genel ilkeleri;

- Asidik hücre içi ortamlarda (**doksisiklin** ve **rifampin** gibi) aktiviteye sahip antibiyotiklerin kullanımı,
- Kombinasyon tedavisinin kullanılması (monoterapi ile yüksek nüks oranları)
- Uzun süreli tedavi

Regimens for treatment of brucellosis (in absence of focal disease due to spondylitis, neurobrucellosis, or endocarditis)

	Regimen	Dosing
Nonpregnant adults	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Streptomycin	1 g intramuscularly or intravenously once daily for the first 14 to 21 days
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Gentamicin	5 mg/kg/day intramuscularly or intravenously in 1 dose; usual duration 7 to 10 days
	Doxycycline	100 mg orally twice daily for 6 weeks
Children ≥8 years	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for 6 weeks
	Doxycycline	4.4 mg/kg per day (maximum 200 mg/day) orally in 2 divided doses for 6 weeks

- ✓ Gebeliğin son ayında TMP-SMX kullanımı ile neonatal kernikterus riski göz önünde bulundurularak doğuma kadar rifampin monoterapisi
- ✓ Doğumdan sonra, hamile olmayan yetişkinlerde olduğu gibi kombinasyon tedavisine devam

Children <8 years	TMP-SMX	TMP 10 mg/kg per day (maximum 320 mg/day) and SMX 50 mg/kg per day (maximum 1.6 g/day) divided in 2 doses for 6 weeks
	plus	
	Rifampin	15 to 20 mg/kg per day (maximum 900 mg/day) orally once daily for 6 weeks
Pregnant women*	TMP-SMX	1 double-strength tablet (160 mg TMP/800 mg SMX) orally twice daily for 6 weeks
	plus	
	Rifampin	600 to 900 mg orally once daily for 6 weeks

TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

* For pregnant women ≥36 weeks gestation, we administer rifampin monotherapy until delivery, given risk of neonatal kernicterus with use of TMP-SMX in the last month of pregnancy. After delivery, we continue combination therapy as in nonpregnant adults; the total duration of treatment is 6 weeks.

Data from: American Academy of Pediatrics. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021.

- Tercih edilen rejim, bir **aminoglikozid** ile **doksisiklin**dir.
- Üç meta-analizden elde edilen veriler, bu rejimin doksisiklin-rifampisin rejiminden daha etkili olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, parenteral tedaviden daha uygun olduğu, aminoglikozidlerden (nefrotoksisite ve ototoksisite ile ilişkili olan) daha iyi tolere edilebildiği ve daha az maliyetli olduğu için birçok kişi doksisiklin-rifampisini tercih etmektedir

*Solís García del Pozo J, Solera J. PLoS One 2012; 7:e32090.
Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. BMJ 2008; 336:701.
Alavi SM, Alavi L.. Caspian J Intern Med 2013; 4:636.
Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Ann Intern Med 1992; 117:25.*

Alternatif ajanlar

- ✓ [Florokinolonlar, doksisisiklin](#) veya [rifampin](#) içeren kombinasyon rejimlerinde alternatif ikinci veya üçüncü ajanlar olarak kullanılabilir.
- ✓ TMP-SMX, nüks veya dirençli hastalığı olan hastaların tedavisi için doksisisiklin veya rifampin içeren kombinasyon rejimlerinde alternatif bir ikinci veya üçüncü ajan olarak kullanılabilir

Gebeler

- ✓ Literatürde gebelikte bruselloz tedavisi için etkili olarak tanımlanan rejimler arasında [rifampin](#) veya [TMP-SMX](#) monoterapisi veya rifampin ve bir aminoglikozid ile kombinasyon tedavisi, rifampin ve [seftriakson](#) ile kombinasyon tedavisi ve rifampin ve TMP-SMX ve seftriakson ile kombinasyon tedavisi yer alır

KOMPLİKE OLGULAR

- Sakroileit spesifik tedavi gerektirmez
- Spondilit ve osteomyelit ilişkili komplikasyonlar (epidural veya paravertebral abse gibi) uzamış medikal tedavi ve gerekirse cerrahi girişim

Nörobruselloz

- 2-3 hafta tedavisine başlangıçta Steroid??? kullanılabilir

İrit, papilödem, miyelopati, polinöropati, radikülopati, ensefalit ve/veya kranial sinir felçleri ile komplike durumlarda steroid kullanımı uygun olabilir

hafta

- Spinal instabilite
- Ekstradural basıya bağlı ağrı
- Vertebra cisminde kollaps

Endokardit

- Sıklıkla medikal tedavi cerrahi ile kombine edilir, cerrahi girişim sonrası da tedavi devam etmeli
- Doksisisiklin ve streptomisin tedavisine, rifampisin veya TMP-SMX ilave edilir, tedavi süresi hastanın durumuna göre uzatılmalı

Relaps

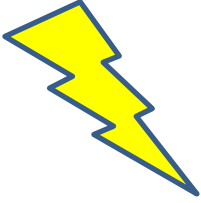
- ✓ Tedavi bitimi 1 yıl içinde tablonun yeniden ortaya çıkması,
- ✓ Ağrı, anormal FM bulgularının iki yıldan uzun sürmesi sekel olarak tanımlanır

✓ Tedavi uyumsuzluğu

- Relaps için risk faktörleri; yetersiz tedavi, etkinliği az olan alternatif tedavisi, hastalığın kronik seyri, pozitif kan

Devam eden maruziyetin olduğu hastalarda dikkat!!
(reinfeksiyon&relaps)


- ✓ Tedavi edilebilir.
- ✓ İkinci veya üçüncü relapsı olan hastalar alternatif bir rejimle tedavi edilmelidir.



Azalan IgG
düzeyinde
durma veya
tekrar
yükselme



Relaps



IgG düzeyinde artma
veya sürekli
olarak yüksek
düzeylerde kalma



Fokal Enfeksiyon

Aşı suşuna bağlı hastalık RB51

Brucella RB51, süte geçebilen ve pastörizasyon yapılmadan sütü içen insanlarda enfeksiyona neden olabilen canlı atenüe sığır aşı suşudur; **suş rifampine** dirençlidir

Yetişkinler ve ≥ 8 yaşındaki çocuklar: 6 hafta boyunca **Doksisiklin_ve TMP-SMX**

< 8 yaşındaki çocuklar: 6 hafta **TMP-SMX PLUS** 7 ila 10 gün **gentamisin**

SONUÇ

- ✓ Tedavi başarısızlığı ve ya relaps genellikle hücre içi bakterilerin yok edilememesinin bir sonucudur.
- ✓ Terapötik başarısızlıklar genellikle *Brucella* spondilit ile ilişkilidir ve vakaların yüzde 15'e varan kısmında rapor edilmiştir.
- ✓ Nadiren, spondilit ve nörobruselloz ortamında orta ila şiddetli sekeller meydana gelir.

ÖNLEME

İnsanlarda brusellozun önlenmesine yönelik aşı yoktur.

- ✓ Süt ürünlerinin pastörizasyonu
- ✓ Mesleki maruziyet riski altındaki bireyler için önlemler
- ✓ Kişiden kişiye bulaşmayı önlemeye yönelik önlemleri
- ✓ Hayvanlarda hastalığın kontrolü

Maruziyet sonrası profilaksi

- Üç hafta boyunca doksisisiklin (günde iki kez 100 mg) ve rifampisin (günde iki kez 300 mg) uygula.
- *Brucella abortus* RB51 suşuna (rifampine dirençli olan) maruziyet sonrası profilaksi için üç hafta boyunca doksisisiklin (günde iki kez 100 mg) ve trimetoprim-sulfametoksazol (160 mg/800 mg) uygula.

Maruziyetten 6, 12, 18
ve 24 hafta sonra test

Brucellar pericarditis: a report of four cases and review of the literature

Safak Kaya ¹, Ahmet Emre Eskazan, Nazif Elaldi

Affiliations + expand

PMID: 23411130 DOI: [10.1016/j.ijid.2013.01.001](#)

79 yaşında kadın hasta

10 gündür devam eden ateş, nefes darlığı, halsizlik ve yaygın artralji

Kırsal bir bölgede yaşama ve taze peynir yeme öyküsü.

FM' de takipne, taşikardi ve hepatosplenomegali saptandı.

Brucellar pericarditis: a report of four cases and review of the literature

Safak Kaya ¹, Ahmet Emre Eskazan, Nazif Elaldi

Affiliations + expand

PMID: 23411130 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.01.001

Laboratuvar incelemelerinde anemi, lökopeni ve trombositopeni ve yüksek CRP

Brucella STA 1:320 dilüsyonda pozitif

EKG:NSR

EKO:Sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyak tamponad belirtileri olmadan belirgin perikardiyal efüzyon (7 mm kalınlıkta) 2 ay 2x100 mg oral doksisisiklin artı 1x600 mg oral rifampin ile tedavi edildi.

Tedavi başlangıcından 7 gün sonra semptomları hızla geriledi.

3 hafta sonra EKO da efüzyon görülmedi.

9 aylık takip süresinden sonra hastamız iyileşti ve nüks belirtisi yoktu.

Pulmonary Involvement in Brucellosis, a Rare Complication of Renal Transplant: Case Report and Brief Review

Nurettin Ay ¹, Safak Kaya, Melih Anil, Vahhac Alp, Unal Beyazit, Enver Yuksel, Ramazan Danis

Canlı donörden böbrek nakli yapılan 20 yaşındaki erkek hasta
Bir haftadan beri öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma, sağ yan ağrısı, bulantı ve kusma

Tedaviye cevap vermeyen hastanın öyküsü genişletildiğinde hayvan çiftlikleri olduğu ve hayvanlarında düşük geliştiği öğrenildi.
Brusella Agl.testi 1/320 pozitif gelmesi üzerine tedavisi kesilerek 600 mg/gün rifampisin ve 200 mg/gün doksisisiklin başlandı.
Tedavinin 3. gününden sonra ateşi düştü ve takiplerinde effüzyonu gerileyen hastanın tedavisi 6 haftaya tamamlandı.

SONUÇ OLARAK;

Bruselloz ülkemizde hala hem insan sağlığı, hem de hayvan sağlığı için önemli bir sorun olarak devam etmektedir.



Teşekkür ederim..