

# Brusellozis

## BRUCELLOSIS

Nuray ALPTEKİN\*, Ayşe BİLGİÇ\*\*

\* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,

\*\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, ANKARA

### Özet

Brusellozis, brucella adındaki fakültatif intraselüler bakterilerce oluşturulan ve insanlarda sistemik hastalığa yol açabilen bir zoonozdur. Dünyanın her yerinde görülebilen bu enfeksiyon, çiğ et, pastörize edilmemiş sütlerle ya da direkt temasla insanlara bulaşabilir. Hastalık, ateş, kırgınlık, halsizlik, terleme, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlarla karakterizedir. Vücutta herhangi bir organ ya da sistemi tutabilmekle birlikte en sık kas-iskelet sistem tutulumu görülür. Hastalığın tanısı kan, kemik iliği ya da diğer dokulardan mikroorganizmanın izolasyonu ya da spesifik antikor titrelerindeki yükselmenin saptanması ile konur. Tetrasiklinler brusellozis tedavisinde en etkili ilaçlar olmakla birlikte, tekli ilaç tedavisinde relaps riskinin yüksek olması nedeniyle genellikle kombine antibiyotik rejimleri kullanılır.

**Anahtar Kelimeler:** Brusellozis, Osteoartiküler ve diğer sistem tutulumları, Tedavi

T Klin FTR 2003, 3:97-106

### Summary

Brucellosis, a zoonosis with a worldwide distribution, is a systemic infection caused by facultative intracellular bacteria of the genus *Brucella* that can infect humans by raw meat, unpasteurised milk or direct contact with affected animals. The disease is characterised by fever, generalised malaise, profuse sweating, chills, anorexia and arthralgia which are nonspecific symptoms. Brucellosis can involve any organ or system of the body and often results in complication, in which the musculoskeletal system is affected most commonly. The diagnosis of brucellosis is made with recovering brucella from blood, bone marrow, or other tissues, or on the basis of high or rising titers of specific antibodies. The tetracyclines are among the most active drugs for treating brucellosis; however, the rate of relapse with single-drug therapy is unacceptably high and combination of agents are generally recommended.

**Key Words:** Brucellosis, Osteoarthicular and the other systems involvement, Treatment

T Klin J PM&R 2003, 3:97-106

Brusellozis, brucella cinsi bakterilerle oluşan; koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, süt-ıdrar gibi vücut sıvıları, enfekte süt ile hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın gebelik materyali aracılığıyla insanlara bulaşabilen ve titreme ile yükselen ateş, kas ve büyük eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur (1).

Hastalık etkeni ilk kez 1886'da Bruce tarafından, 'Malta Humması' nedeniyle ölen insanların dalak pulpasından izole edilmiş ve 'Micrococcus melitensis' ismi verilmiştir. Zammit 1905'te Malta'da brusellozis rezervuarının keçiler olduğunu ortaya koymuş, veteriner hekim olan Bang, 1895'de sığırlardan *Brucella abortus*'u (*B.Abortus*), 1914'te Traum domuzlardan *Brucella suis*'i (*B. Suis*),

1966'da Carmichael köpeklerden *Brucella canis*'i (*B.Canis*) izole etmiştir. *Brucella ovis* (*B.Ovis*), 1953'te koyunlardan, *Brucella neotomae* (*B. Neotomae*), 1957'de ratlardan ve *Brucella Rangifer* (*B.Rangifer*), ren geyiklerinden izole edilmiştir (2). Son olarak 1994 yılında İngiliz ve Amerika'lı araştırmacılar tarafından İskoçya ve Kalforniya'da deniz memelilerinden, *Brucella Maris* (*B.Maris*) adı verilen bir brucella türü izole edilmiştir (2,3).

### Etyolojik Etken

Brucella bakterisi, 0.6-1.5 µm boyunda küçük, gram negatif, katalaz pozitif bir kokobasil olup, sporsuz ve hareketsizdir (4,2). Hücre duvarında bulunan lipopolisakkarid (LPS), bakteri virulansından sorumlu başlıca yapıdır (2). Diğer önemli

virulans faktörü, mikroorganizmanın mononükleer (MNL) ve polimorfonükleer (PMN) lökositler içinde intraselüler olarak yaşayabilmesidir (5).

İnsanlarda hastalık etkeni olan brusella bakterilerinden; *B.Melitensis*, esas olarak koyun ve keçilerde, *B.Abortus* daha çok sığır ve mandalarda, *B.Suis* ise domuzlarda bulunur. Köpeklerde bulunan *B.Canis*' in insanlarda hastalık yapması oldukça nadirdir (1). *B. Melitensis* en patojen türdür. *B.Abortus* daha az sıklıkla enfeksiyona neden olur ve sıklıkla sublinik seyreder (4). *B.Suis*, virulansı değişkenlik göstermekle birlikte daha çok orta derecede ve lokalize enfeksiyona neden olur (6). *B.Abortus* dışındaki brusella bakterileri aerop ortamda ürerken, *B.Abortus* mikroaerofiliktir ve üremek için ortamın %5-10 arasında CO<sub>2</sub> içermesi gerekir (7). Brusellalar, *E.coli* 0116 ve 0157, *francisella tularensis*, *xanthomonas maltophilis*, *vibrio cholera* ve *yersinia enterocolitica* 09 ile serolojik çapraz reaksiyon verirler (2,3).

### Epidemiyoloji

Hayvanlarda brusellozis ömür boyu devam eden, kronik bir enfeksiyona neden olur (2,8). Mikroorganizma hayvanın üreme organlarına yerleşerek abortus ve steriliteye yol açar (8).

Norveç, İsveç, Finlandiya, Danimarka, İsviçre gibi bazı ülkelerde brusellozis tamamen eradike edilmiş olmakla birlikte, Akdeniz bölgesi, Batı Asya, Afrika ve Latin Amerika ülkelerinde hala ciddi bir problem olmaya devam etmektedir (3,9). Ülkemizde de özellikle Ankara ovasında, Konya yöresinde, Güneydoğu Anadolu'da Diyarbakır ve Urfa yörelerindeki hayvanlar arasında yaygındır (1). İnsanlarda brusella enfeksiyonunun gerçek insidansı bilinmemektedir. Endemik bölgelerde insidansın <0,01 ile >0,002 arasında olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizde çeşitli tarihlerde yapılan araştırmalarda brusellozise ait seropozitiflik %2-6 olarak belirtilmiştir (1).

Ülkemizde hastalık her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 15-35 yaş grubunda görülür (1). Bazı araştırmacılar tarafından kadınlarda hastalığın daha ciddi formları rapor edilmiştir ancak bu bulgular henüz teyit edilmemiştir (10,11). Brusellozis açısından riskli meslek grupları arasın-

da; hayvan yetiştiriciliği, veteriner hekimlik, mez-baha işçiliği, et sanayii çalışanları, veteriner araştırma laboratuvarında çalışanlar sayılabilir (1).

Brusella enfeksiyonu insanlara çeşitli yollarla bulaşabilmekle birlikte en sık bulaş gastrointestinal sistem yoluyla görülür. Gastrointestinal yolla ise en sık çiğ ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle bulaş meydana gelir. Bunun dışında; hayvanın genital akıntısı, düşük materyali veya idrarıyla kontamine parmaklarla ya da besinlerle ve enfekte hayvanın etinin, özellikle dalak, karaciğer gibi retiküloendotelial sistem (RES) organlarının yeterince pişirilmeden yenmesiyle bulaş meydana gelebilir (1,2,4,12). Hastalığın yoğurt ile bulaşması söz konusu değildir çünkü yoğurt yapılırken süt mutlaka kaynatılır ve ilave edilen maya sütü asidifiye eder (1).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM DIŞINDA, HAYVANIN GENİTAL AKINTISI, DÜŞÜK MATERYALİ VEYA İDRARININ HASARLI CİLT İLE DİREKT TEMASıyla, İNHALASYON YOLUYLA DA BULAŞ GÖRÜLEBİLİR (1,2) İNSANDAN İNSANA SEKSÜEL YOLLA VE ORGAN TRANSPLANTASYONUyla BULAŞ BİLDİRİLMİŞSE DE BU YOLLA BULAŞ SON DEĞERCE NADİRDİR (3).

### Patogenez ve Patoloji

Brusella bakterisi vücuda ilk alındığında PMN stimülasyonu meydana gelir ve patojen mikroorganizmanın ürettiği maddeler direkt olarak ya da çeşitli hümmoral faktörlerin aktivasyonu ile PMN kemotaksisine neden olur (13,2). Daha sonra mikroorganizmanın PMN ve MNL tarafından fagositozu gerçekleşir (4). Vücutta antikor yanıtına neden olan başlıca mikroorganizma bileşeni LPS' dir (2). Ancak LPS' e karşı oluşan antikorlar koruyucu immüniteyi sağlamaz (3).

Fagositozla hücre içine alınan mikroorganizma, adenin ve guanin monofosfat üretimi gibi mekanizmalarla bakterisidal cevaptan kurtularak fagozomlar içinde, intraselüler ortamda yaşamını sürdürür ve çoğalmaya devam eder (4).

Bakteri ilk üremesini bölgesel lenf bezlerinde yaptıktan sonra hematogen yolla RES organlarına yayılır (1). Yerleştiği başlıca organlar; karaciğer,

dalak, kemik iliği, böbrek, santral sinir sistemi (SSS), endokard, testis ve overlerdir (1,8). Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde epitelooid hücreler, plazma hücreleri ve mononükleer hücrelerle çevrili granülomlar brusellozisteki karakteristik histopatolojik görünümü oluşturur (1,4).

Brusellalar, büyük eklem ve vertebralarda da yerleşerek buralarda bir dizi patolojik değişikliklere neden olurlar. Brusella bakteriyemisi sırasında etken meninkslere ve endokarda yerleşebilir. Overlerin ve endometriyumun tutulumu daha nadirken, genç erişkin erkek hastalarda testis, epididim ve veziküloseminallere yerleşimi sonucu akut orşit, epididimit gelişimi daha sıktır (1).

### Klinik Seyir

Klinik olarak brusellozis; subklinik, akut, subakut, ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca lokalize ve relapsing formları da tanımlanmıştır (8). Brusellozis enfeksiyonunda belirti ve bulgular spesifik değildir (14).

*Subklinik formda*, hastalık çoğunlukla asemptomatik seyrederek (8). Tanı, genellikle yüksek riskli popülasyonda serolojik taramalarda seroloji pozitifliği veya deri testleriyle konur (12). Kültür sıklıkla yardımcı değildir (8).

*Akut- subakut brusellozisteki*, inkübasyon periyodu 7-21 gün arasında değişir ancak aylarca da sürebilir. Hastalık başlangıcı ani olabileceği gibi sinsi de olabilir (14). Vakaların %90'ında; halsizlik, kırıklık, baş ağrısı, sırt ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, miyalji, titreme ve üşümeyle seyreden ateş gibi semptomlar görülür (14). Kas ağrıları bazen erken dönemde ortaya çıkar ve tek bulgu olabilir. Ateş, genellikle öğleden sonra yükselen intermitant veya remitant karakterdedir. Ondülan ateş, brusellozis için tipik olmakla birlikte pratikte sık rastlanmamaktadır (1).

Artralji, bel ağrısı, eklem ağrısı ve nadiren eklem şişliği gibi osteoartiküler semptomlar hastaların hemen hemen yarısında görülür ve hastalığın en sık 3-4. haftalarında ortaya çıkar (1,8). Öksürük, nefes darlığı gibi respiratuvar sistem semptomları hastaların yaklaşık %19'unda görülürken nadiren aktif pulmoner tutulumla ilişkilidir. SSS tutulumu

nadir olmakla birlikte nöropsikiyatrik semptomlar sık görülür. Baş ağrısı, depresyon, yorgunluk en sık bildirilen nöropsikiyatrik semptomlardır (8). Gastrointestinal sistemle ilgili en sık görülen şikayetler ise; karın ağrısı, konstipasyon, diyare, bulantı ve kusmadır (1,8).

En sık rastlanan bulgular, hepatosplenomegali (veya tek başına splenomegali ya da hepatomegali) ve osteoartiküler bulgulardır (8). Lenfadenopati, hastaların %12-21'inde görülür ve en sık servikal ve inguinal lenf nodları tutulur (14).

*Kronik brusellozis* terimi, hastalığın tanısı konulduğunda, semptomların bir yıl veya daha uzun süredir var olduğu durumlarda kullanılır (8,14). Klinik tabloda düşük derecede ateş ve nöropsikiyatrik yakınmalar hakimdir (8). Kırılgılık, halsizlik, baş ağrısı, terleme, tekrarlayan depresyon, belirsiz ağrılar, seksüel impotans ve uykusuzluk sıklıkla görülen semptomlardır (14). Kronik brusellozis sıklıkla başlangıç döneminde yapılan yetersiz tedavi sonrası gelişir (8,14). Serumda, spesifik IgG antikorlarının yüksek titrelerde sebat etmesi karakteristiktir (2).

*Relapsing brusellozis*, hastaların yaklaşık %15'inde, tedaviyi takiben 3-6 ay içerisinde görülür (2,10,14,15). En önemli neden antibiyotik rezistansına bağlı olarak mikroorganizmanın intraselüler yaşamını sürdürmesidir (2,14). Relapsing hastalığı reinfeksiyondan ayırt etmek güç olabilir. Semptomlar tipik olarak başlangıç semptomlarına benzer fakat farklı olarak bu sefer daha ciddidir. Kültür pozitifdir. Tanıda seroloji çok yardımcı olmayabilir, serolojik testlerden ELISA'nın (enzyme-linked immunosorbent assays) seçilmesi daha faydalı olacaktır (8).

*Lokalize brusellozisteki*, etken mikroorganizma kandan izole edilemez ancak eklem, kemik, karaciğer, dalak, SSS veya deri gibi spesifik organlarda yerleşir. Lokalizasyon bakteriyemi sonrası gelişebilir veya sadece kronik enfeksiyonun bir göstergesi olabilir. Bazı lokalize brusellozis olgularında serolojik kanıt bulunamaz ve tanı ancak ilgili organın biyopsisinden yapılan kültürle konulabilir (14).

## Brusellozis Komplikasyonları

**1- Kas-iskelet sistemi tutulumu:** Bruselloziste kas iskelet sistem tutulumu en sık görülen komplikasyondur. Osteoartiküler tutulumun prevalansı ve şekli; bakterinin cinsine, hastanın yaşına ve hastalığın süresine bağlıdır. İnsidansın %0 ile 70 arasında olduğu bildirilmiştir (10). Ancak özellikle *B.Melitensis* enfeksiyonlarında, hastaların %20 ile 80'inde kas iskelet sistem bulguları gözlenir (14).

Sakroiliit, en sık rastlanan osteoartiküler tutulum şeklidir (14,10,16). 'Akdeniz koksalsiji' adı da verilir (1). Artrit gelişen vakaların %46'sını oluşturur (14,17). Genellikle tek taraflıdır ve gençlerde akut hastalık sırasında görülür (10,14). Bununla birlikte bazı yazarlar, bilateral tutulumun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (11,18). Tek taraflı olduğunda ve gençlerde sık görüldüğünden non-enfeksiyöz sakroiliitlerden ayırımının yapılması zor olabilir (11). Klinik tabloya, sakroiliitin karakteristik ağrı ve bulguları hakim olabileceği gibi, akut lomber straini ya da lomber disk herniasyonunu da taklit edebilir. Bu nedenle ayırıcı tanısı zor olabilir (19).

Radyolojik bulgular osteoartiküler bruselloziste geç dönemde gelişir (11). Sakroiliitin radyolojik bulguları; 2-3. haftalarda, subkondral osseöz çizgide bulanıklaşma ve düzensizlik, eklem aralığında daralma veya genişleme şeklinde belirir (10,11,16). Destruksiyon görülmesi nadirdir (17).

Periferik artrit, brusellozisli hastalarda sakroiliitten sonra ikinci sıklıkta görülen osteoartiküler tutulum şeklidir (10,14). Görülme insidansı ortalama %14-19,5'tir (11,16,20). Genellikle çocuk ve genç hastalarda, akut enfeksiyon sırasında görülür (11,17). Sıklıkla monoartrit şeklindedir ve daha çok alt ekstremitelerde kalça, diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerini tutar (2,10,11,17). Ancak bazen romatoid artrite benzer şekilde üst ekstremitelerde eklemleri simetrik olarak tutulabilir (14,17). Tutulan eklemlerde istirahatle de devam eden, nedeni bilinmeyen ağrı olabilir ve inflamasyon bulguları eşlik edebilir (11). Sinovyal sıvı incelemesinde, MNL hücre hakimiyeti vardır ve vakaların yarısında brusella sinovyal sıvıdan izole edilmiştir (2). Ayrıca periartiküler alanda,

bursit ve tendinit gelişebilir (10). Periferik artrit, radyolojik bulgular nadir ve sınırlıdır. En çok görülen radyolojik bulgular, eklem aralığında daralma ve yumuşak doku ödemidir (11). Aynı hastada hem sakroiliit hem de periferik artrit görülebilir. (%8-10) (14).

Spondilit-spondilodiskit, genellikle hastalığın 1-2. ayında ortaya çıkar (1). Brusellozisli hastalarda görülme insidansının %7 ile >%50 olduğu bildirilmektedir (10). Genellikle kronik brusellozisli, yaşlı hastalarda (4-6. dekatlarda) meydana gelir ve sıklıkla lomber omurga tutulur (10,14). Bazı yayınlarda eritrosit sedimantasyon hızının (ESH) diğer brusellozis türlerine göre daha yüksek olduğu (6-94 mm/h arasında, medyan 35 mm/h) ve diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı nedeniyle diyalize girmenin, alkolizmin ve daha önce geçirilmiş lomber omurga cerrahisinin spondilit oluşumuna predispozisyon yarattığı bildirilmiştir (21).

Hastalarda, en sık görülen semptomlardan biri, tutulan vertebralarda, omuzlara veya yanlara yayılım gösteren sırt ve bel ağrısıdır (14). Diğer sık görülen semptomlar; halsizlik, kuvvetsizlik, ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, terleme, artralji, myalji, baş ağrısı, öksürük, alt üriner sistem semptomları, testiküler ağrı, siyatalji, hepatosplenomegalidir (11,20).

Brusellar spondilite erken radyolojik bulgular spesifik değildir ve semptomların başlangıcından 3 ay ya da daha uzun bir sürede görünür hale gelebilir. Spinal brusellozis genellikle 'üst end plate' ten başlar çünkü bu bölge damarsal beslenme yönünden zengindir (22). Spondilite en erken radyolojik bulgu, vertebranın ön-üst köşesinin epifizitidir (10,11). Hastalığın progresi mikroorganizmanın virulansı ile konağın defansı arasındaki dengeye bağlıdır. Vertebral korpus tutulup, olay komşu disk ve vertebraya ilerleyebilir ve intervertebral disk tutulumu brusellar spondilite bir sonraki aşamadır (22).

Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir (1). Erken evrelerde, üst vertebral end plate'te kemik destrüksiyonu oluşur ve kemik iyileşmesi sırasında 'parrot beak' (papağan gagası) adı verilen osteofit formasyonu meydana gelir (22). Sindezmo-

fitler oluşabilir. Yine radyolojik olarak vertebra korpusunun ön üst köşesinde güve yeniği manzarası şeklinde osteoporoz görülebilir (pedro-pons arazi) (1). Hastalığın ilerlemesiyle, intervertebral aralıklarda daralma, erozyon, skleroz, vertebral kollaps ve osteomyelit meydana gelir (10). İleri dönemlerde vertebralarda füzyon oluşabilir. Bazen hastalığın seyri sırasında vertebralarda meydana gelen harabiyet apseleşmeye neden olabilir (1).

Konvansiyonel radyolojik tetkikler çoğunlukla çok yardımcı olmaz. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleri komplikasyonların tanısında konvansiyonel incelemelere göre daha duyarlıdır (10). Bazı yayınlarda, özellikle MRG ile brusellozide daha sıklıkla görülen özellikler bildirilmiş ve iyi bir anamnezle birlikte hastalığın ayırıcı tanısında yardımcı olacağı söylenmiştir (22). Örneğin brusellozis spondilitinin en çok benzerlik gösterdiği tüberkülozda; torasik segment tutulumu, paravertebral veya epidural kitle ve apse, gibozite ile birlikte spinal deformite, spinal kord basısı gibi nörolojik defisit ve vertebral kollapsın daha sık görüldüğü (23,24); lomber omurga tutulumu, morfolojik değişiklikler olmadan vertebral korpus sinyal değişikliği, end plate ile sınırlı kemik destrüksiyonu, T2 ağırlıklı görüntülerde ve kontrastlı sekanslarda belirgin olarak intervertebral diskte sinyal artışı, disk kollapsı, apse formasyonu olmadan lokalize yumuşak doku ödemi (apse formasyonu ve yumuşak doku tutulumu brusellozide tüberküloza göre daha az görülür) ve faset eklem tutulumu gibi bulguların ise brusellar spondilitin özellikleri olduğu belirtilmiştir (22,25).

Düşük spesifitesine rağmen kemik sintigrafisi, osteoartiküler brusellozide erken lezyonların saptanmasında oldukça duyarlıdır (21). Bununla birlikte, kemik sintigrafisi, hastalığın seyrini izlemede çok kullanışlı değildir. Çünkü anormal tutulum, hastalık iyileşme sürecine girse bile uzun süre devam eder (16,20).

Brusellozis artriti iki gruba ayrılabilir. Birinci grupta başlangıç akut veya sinsidir. En sık kalça ve diz eklemleri tutulur. Artritin bu enfeksiyöz tipinde sinovyal sıvıdan brusella mikroorganizması izole edilebilir ve eklem hasarı bulunur. İkinci grup hasta-

larda ise, destrüktif olmayan artrit ve steril sinovyal effüzyon vardır. Burada immün ya da reaktif mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir (14).

Bir yayında, brusellar artritli hastaların %91,5'inde dolaşımda immün kompleks tespit edildiği ve immün kompleks titresinin hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, sinovyal dokuda brusella antijenine bağlı immün kompleks gösterilememiştir. Brusellozislili hastalarda kas iskelet sistem tutulumunun meydana gelmesinde, kişisel genetik ve HLA fenotipinin predispozisyon yarattığı düşünülmektedir. Kronik *B.Abortus* spondilitinde yüksek oranda HLA B27 pozitifliği yayınlanmıştır. Diğer taraftan benzer bir birliktelik *B.Melitensis* spondilitinde gösterilememiştir (2,14)

**2- Nörolojik sistem tutulumu:** Literatürlerde bildirildiğine göre, brusellozide nörolojik tutulum insidansı %0 ile 16,9 arasında değişmektedir (14). Ancak daha çok %5'in altında olduğu söylenmektedir (27). Sinir sistemi üzerindeki etkiler, basilin direkt olarak ya da sitokinler veya endotoksinler aracılığıyla periferik sinir, spinal kord, meninks ve beyni etkilemesiyle meydana gelir.

Nörolojik tutulum santral ve periferik tutulum şeklinde sınıflandırılabilir. Brusellozide santral tutulum daha çok akut meningoensefalit tablosunda, periferik tutulum ise sıklıkla poliradikülonöropati şeklindedir (5). Klinik profil tüberküler menenjit, aseptik menenjit, viral ensefalit, serebral malarya ve viral ensefalopati gibi diğer enfeksiyon hastalıkları ile benzerlik gösterir (28).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde, daha çok lenfositlerin hakim olduğu pleositoz, protein artışı vardır. Glukoz düzeyi normaldir veya hafif azalmıştır (1,29). Tanıda, serum ve BOS'ta spesifik antikorların bulunması önemlidir (1,2). BOS kültüründe etkenin üretilmesi mümkündür ancak düşük pozitifite (%30) ve uzun süre gerektirmesi nedeniyle nörobrusellozis tanısında uygun bir yöntem değildir (28). Gram boyama genellikle negatiftir. Histolojik bulgular; leptomeninkslerin inflamasyonu, adezif araknoidit, vaskülit ve lökoensefalittir (2). Spesifik antibiyotik tedavisiyle lenfosit sayısında ve protein miktarında belirgin azalma olur ve kür oranı yüksektir (28).

Diğer nörolojik klinik olgular; meningoensefalitik sendrom, intrakraniyal apse formasyonu, vasküler tutulum, spastik parapleji, spinal araknoidit, vertebral lezyonların spinal korda bası yapması, myelit, nörit ve radikülit, intrakraniyal hipertansiyon sendromudur .

Sık görülen psikolojik belirtiler ise; ruh hali değişimi, deliryum, hallusinasyon, konfüzyon, demans, irritabilite, depresyon, manik veya paranoid davranışlar, psikotik reaksiyonlar, nörasteni, organik beyin sendromu şeklinde sıralanabilir (14).

**3- Genitoüriner sistem tutulumu:** Hastaların %2-10'unda görülür (14). En sık görülen üriner sistem komplikasyonu tek taraflı epididimorşittir (1,14). Klinik semptomlar skrotal ağrı ve şişliktir. İdrar analizi normaldir ve idrar kültüründe üreme olmaz (14). Tanı genellikle klinik değerlendirme ve laboratuvar ile konur. Ultrasonografi, brusellozis epididimorşit tanı ve takibinde önemli bir rol oynar. Apsenin varlığını belirlemede ya da tümörden ayırtetmede oldukça yararlıdır. Büyümüş ve hipoekoik görünümde epididimis, hidrosel varlığı, skrotal deride inceleme, epididimide damar sayısı ve büyüklüğünde artma epididimorşitin karakteristik ultrasonografik bulgularıdır. Serolojik testler sıklıkla pozitifdir ve genellikle yüksek titrelere sahiptir. Altı haftalık tedaviye rağmen düzelmeyen nekrotizan epididimorşit vakalarında cerrahi yaklaşım (testiküler drenaj, orşiektomi veya ikisi birlikte) gerekir (30).

Daha az sıklıkla akut interstisyel nefrit ve pyelonefrit gelişebilir. Brusellozise bağlı prostatizm ve sistit de rapor edilmiştir (2,14).

İnsanlarda brusellaya bağlı abortus riski konusunda çok fazla bilgi yoktur. İnsan plasentasında daha az eritritol bulunmasına rağmen, akut brusellozis olgularında plasental doku ve amniyotik sıvıdan brusella izole edilmesi brusellozis hastalığı süresince bir miktar abortus riski olabileceğini gösterir (14).

**4- Kardiyovasküler sistem tutulumu:** Endokardit, %2 gibi bir insidansla brusellozisin nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte, hastalığa bağlı ölüm vakalarının çoğu bu klinik tutulumla bağlı meydana gelir (31). Brusellozis endokarditi

subakuttur ve hastaların yarısında öncesinde valvüler anomaliler vardır (14). En sık aort kapağı tutulur (2,14). Geriye kalan vakaları mitral kapak ve prostetik kapak tutulumları oluşturur. Progresif konjestif kalp yetmezliği, bruselloziste en sık ölüm sebebidir. Endokardit vakalarında perikardiyal efüzyon sık görülmekle birlikte, hastalığın esas özelliği olan pür perikarditin görülmesi oldukça nadirdir (14). Bu vakalarda antimikrobik tedavi yetersiz kalabileceğinden cerrahi girişim gerekebilir (2). Brusellozisin diğer nadir kardiyovasküler sistem komplikasyonları, myokardit ve enfektif aortittir (2,14,31).

**5- Gastrointestinal sistem tutulumu:** Gastrointestinal sistem komplikasyonlarının oranı, brusellozisli hastalarda %70' e kadar çıkar (2). Bu hastalarda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı-kusma, diyare veya konstipasyon gibi semptomlar görülür (1).

Brusellozisli hastaların %30-90'ında hepatit meydana gelir ve serum transaminaz ve alkalen fosfataz seviyesinde hafif derecede artış ile karakterizedir (14). *B.Abortus* sarkoidozdan ayırt edilmesi çok zor olan granümatöz lezyonlar yapar (1,2). *B.Melitensis* granülom formasyonu oluşturmadan diffüz hepatit yapabilir. *B.Suis* enfeksiyonunda ise karaciğerin ve dalağın süperatif apseleri sık görülür (2). Brusellar apselerde radyolojik görüntülerde, lezyonun ortasında lokalize tek veya multipl kalsiyum depozitleri, periferinde doku komponentinin bulunduğu kistik yapı gibi bulguların sık görüldüğü bildirilmiştir. Ancak radyolojik görüntüleme yöntemleriyle brusellar apsenin ayırıcı tanısını yapmak zordur (32). Genel olarak hepatik lezyonlar antimikrobiyal tedavi ile geriler ve hepatit C, alkolizm gibi etkenler yoksa siroz oluşturmaz (2).

Diğer nadir gastrointestinal sistem tutulum şekilleri arasında, akut kolesistit, akut pankreatit, spontan bakteriyel peritonit sayılabilir (2,14).

**6- Hematopoietik sistem tutulumu:** Anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar bruselloziste sık görülür (33). Bakteriyemik hastalarda lenfositozise eşlik eden lökopeni karakteristiktir. Hipersplenizm veya

hemofagositoz ve/veya septisemiye bağlı kemik iliği süpresyonuna bağlı pansitopeni vakaları da vardır. Splenomegali oldukça sıktır, splenik apse, splenik kalsifikasyonlar gelişebilir (14).

**7- Pulmoner sistem tutulumu:** Pulmoner brusellozis nadiren görülür. Brusella mikroorganizması pulmoner sisteme, inhalasyon yoluyla veya bakteriyemi sırasında kan dolaşımıyla ulaşır. Bruselloziste görülen pulmoner sistem komplikasyonları arasında; bronşit, bronkopnömoni, akciğer apsesi, akciğer nodülleri, ampiyem, hiler lenfadenopati, perihiler infiltrasyon, plevral efüzyon ve pnömotoraks sayılabilir (1,2,14).

**8- Deri bulguları:** Çeşitli yayınlara göre bruselloziste deri bulguları hastaların %1,5-11'inde görülür (34). Bruselloziste tanımlanan, spesifik olmayan cilt lezyonları; maküler, makülopapüler, papüler lezyonlar, skarlatiniform raş, veziküler, impetiginöz, psoriasis ve pitriazis rosea benzeri lezyonlar, eritema nodozum, subkutan nodüller, vaskülitik lezyonlardır (2,14,34,35). Kutanöz lezyonların histopatolojik incelemesinde, dermiste perivasküler ve periadneksiyal alanda lenfositlerin ve histiyositlerin inflamatuvar infiltrasyonu ile birlikte granümatöz oluşum dikkati çeker ve genellikle olay subkutan yağ dokusuna yayılım gösterir (34).

**9- Endokrin sistem bulguları:** Bruselloziste endokrin bozukluklarla ilgili bilgiler sınırlıdır. Brusella enfeksiyonu sırasında oluşan bir tiroidit vakası bildirilmiştir. Brusellozis sırasında oluşan asemptomatik hiponatremiyi açıklamaya yönelik yapılan, 270 hastanın adrenal ve tiroid fonksiyonlarının ölçüldüğü bir çalışmada hastaların çoğunda uygunsuz antidiüretik sendromu bulunmuştur (14).

**10- Göz bulguları:** Sistemik brusellozise eşlik edebilecek göz tutulumları; üveit, keratokonjktivit, iridosiklit, numuler keratit, koroidit, optik nörit, katarakt, metastatik endoftalmittir (2,8,14).

### Tanı

Dikkatli bir anamnez brusellozis tanısının konulmasına yardımcı olmakla birlikte, laboratuvar bulguları tanı için büyük önem taşır (1,2).

Sıklıkla kan beyaz küre sayısı normal veya düşüktür ve enfeksiyöz bir süreci düşündürmez (2).

Anemi, lökopeni ve trombositopeni sık görülen bulgulardır. Lenfositözla birlikte lökopeni görülmesi karakteristiktir (12). Ancak hafif bir lökositöz da olabilir (1). ESH değişkenlik gösterir ve tanıda çok yardımcı değildir. Çoğu zaman hafif-orta derecede artış görülür (2). Karaciğer enzimlerinde orta derecede artış görülebilir. Ancak bruselloziste tüm bu laboratuvar bulguları spesifik değildir (12,14).

Esas olarak tanı mikroorganizmanın kandan, kemik iliğinden veya hastalığın lokalize formunda diğer dokulardan izolasyonu ya da spesifik antikörlerin titresindeki yükselişin gösterilmesiyle konur. Basilin kültürde üretilmesi oldukça zordur. Günümüzde, Ruiz-Castaneda çift fazlı kültür vasatı ve BACTEC cihazı gibi otomatikleştirilmiş kan kültür sistemlerin geliştirilmesiyle basilin kültürde üretilme oranı artmıştır (12,36). Mikroorganizmanın kandan izolasyonunu arttırmak için inkübasyon süresinin uzun tutulması (en az 30 gün) önerilmektedir (12).

Özellikle kronik brusellozis vakalarında kan kültürleri her zaman olumlu sonuç vermeyebilir. Böyle subakut veya kronik brusellozis vakalarında etkenin üretilebilmesi için kemik iliği kültürü önerilir. Lokal formlarda o bölgeden alınacak doku, aspirasyon örneklerinden alınacak kültürlerde de mikroorganizmayı üretmek olasıdır (1).

Bruselloziste, başlangıç hümorale cevap IgM sınıfı antikörlerin artışı ile karakterizedir. Yaklaşık 7-14 gün sonra bunu IgG sınıfı antikörlerin artışı izler. İyileşme döneminde IgG sınıfı antikörlerin düzeyi birkaç ay içerisinde düşer, buna karşılık IgM sınıfı antikörler enfeksiyondan yıllar sonra bile serumda düşük düzeyde kalabilir. IgG antikörlerinin kalıcı olması veya IgG düzeyinin düştükten sonra tekrar yükselmesi persistan enfeksiyonu veya relapsı düşündürür (1).

Brusella spesifik antikörleri saptamada çok çeşitli serolojik testler kullanılmakla birlikte en sık kullanılan test standart tüp aglütinasyon testidir (12).

Standart Tüp Aglütinasyon testi (STA) (Wright testi): Bu testle antikörlerin total miktarı değerlendirilir (1). 1/160 veya üzerindeki titreler

ya da 2-3 haftalık sürede titrede en az dört katlık bir artış olması anlamlı olarak kabul edilir (37). Kolera aşısı yapılanlarda, tularemi ve yersinia enfeksiyonu geçirenlerde düşük titrede yalancı pozitif aglütinasyon reaksiyonu saptanabilir (12). Ayrıca hiperantijeneminin neden olduğu prozon olayında yalancı negatiflik saptanabilir (1,2).

Hasta serumunun 2-merkaptetanol gibi disülfid bağlarını haraplayan bir madde ile muamele edilmesi, serumdaki immünglobulin sınıflarının ayırt edilmesini sağlar. Böylece STA'da saptanan aglütinasyon IgG sınıfı antikorlara aittir. IgG antikorlarının zaman içerisinde azalması iyi prognostik cevabı gösterir (1).

Rose Bengal Testi (lam aglütinasyon testi): Hızlı bir tarama testidir ancak pozitif sonuçlar STA ile doğrulanmalıdır (2).

Brusella Coombs Test (anti-insan globulin testi): Bazı subakut brusellozis olgularında, klinik olarak brusellozis düşünülmeyle birlikte, brusellozis aglütinasyon testi negatif sonuç verebilmektedir. Bu hastaların serumları Coombs testi ile blokan antikorlar açısından araştırılmalıdır (1,2).

ELISA: Tüm testler içerisinde en sensitif olanıdır ve özellikle nörobrusellozisli olgularda BOS değerlendirilmesinde kullanışlıdır (8).

Ayrıca son zamanlarda, indirekt hemagglütinasyon testi, RIA (radioaktif immüno deney), PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) gibi yöntemler de kullanılmaktadır (1). Bazı yayınlarda PCR yönteminin; primer enfeksiyon ve relapslarda kanda, lokal komplikasyonlarda ise doku örneğinde çalışılmasının, diğer yöntemlere göre daha sensitif, duyarlı olduğu ve hızlı sonuç verdiği (24 saat) ve ayrıca direkt el teması gerekmediğinden laboratuvar personeline enfeksiyon riskini azalttığı öne sürülmektedir (37). Ancak bu test için standardizasyon yapılması ve özellikle kronik vakalarla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (3).

Brusellergen deri testi: Epidemiyolojik çalışmalarda tarama testi olarak kullanılan bir yöntemdir (1).

### Tedavi

Bruselloziste antimikrobiyal tedavinin amacı, akut hastalığı kontrol etmek ve komplikasyon ve

relapsları önlemektir (10,15). Bakteri intraselüler bir parazittir ve başarılı bir tedavi için antimikrobiyal ajanın insan doku ve hücrelerine iyi penetre olması gerekir. Relapsları önlemede tedavinin süresi önemlidir. Hemen hemen tüm rejimler akut hastalık kontrolünde etkili görünmektedir (38).

Tek antibiyotik kullanımında, hızlı direnç gelişimi ve bakterinin intraselüler olarak çoğalabilmesi gibi nedenlerden dolayı relaps görülür bu nedenle daha çok kombine tedaviler tercih edilir (38). 1986 yılında, uzun etkili bir tetrasiklin türeviden doksisisiklin 200 mg/gün (12 saat arayla 100 mg) + rifampisin tek doz 600-900 mg/gün kombine olarak 6 hafta süreyle uygulanması önerilmiştir (1).

Doksisisiklin+rifampisin kombinasyonu ile doksisisiklin+streptomisin kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki rejimin de 45 gün süreyle uygulandığında eşdeğer etkinlikte olduğu saptanmış ancak, spondiliti olan hastalarda doksisisiklin+streptomisin kombinasyonu daha etkili bulunmuştur (15).

Sekiz yaşın üzerindeki çocuklarda; oral doksisisiklin (5 mg/kg/gün) veya oksitetrasiklin (30 mg/kg/gün) 3 hafta süreyle + gentamisin IM. (5 mg/kg/gün) ilk 5 gün kombine tedavisinin verilmesi önerilir. Sekiz yaşın altındaki çocuklarda; trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ) 3 hafta süreyle + gentamisin ilk 5 gün verilebilir (1).

Mevcut tedavi rejimlerinden hiçbirisi gebeler için güvenli değildir. Bir çalışmada doksisisiklin, gebelerde etkili ve güvenli bulunmuştur (38). Tetrasiklini tolere edemeyen kişilerde veya gebelerde, TMP/SMZ + rifampisin ya da TMP/SMZ + gentamisin kombinasyonları önerilebilir (1).

Brusellar spondilite, tanı konur konmaz antibiyotik tedavisi başlanmalı ve hasta rehabilitasyon programına alınmalıdır (26). Antibiyotik tedavisinde en sık tetrasiklin (genellikle doksisisiklin) ve aminoglikozid kombinasyonu kullanılır ve bu kombinasyonla hastaların %60-90'ında klinik iyileşme sağlanır. Tedavi süresi diğer sistemik brusellozis vakalarından daha uzundur ve 6 ile 12 hafta arasında değişir (21). Bir yayında rehabilitasyon programı; akut fazda, ağrıyı arttırmayacak



şekilde hafif fleksiyon ya da ekstansiyon egzersizleri yaptırılması, akut ağrı azalmaya başladığında, fonksiyonelliği arttırmaya yönelik karın ve sırt kaslarını kuvvetlendirici egzersizlere başlanması, kronik fazda spinal kasları güçlendirmeye yönelik gövdenin manuel rezistif egzersizlerinin yaptırılması şeklinde planlanmıştır (26).

Brusellozise bağlı menenjit, endokardit gibi komplikasyonların tedavisi özel durumlardır ve tedavide kullanılacak rejimler konusunda görüş birliği yoktur. Çoğu araştırmacı, içerisinde doksisisiklinin bulunduğu ikili veya üçlü kombinasyonların, hastanın verdiği cevap dikkate alınarak 6-9 ay gibi uzun süre uygulanmasını önermektedir. Doksisisiklinle birlikte TMP/SMZ ve rifampisin kombinasyonları kullanılabilir (1). Brusella menenjit tedavisinde bakterinin duyarlı olduğu belirlenen III. kuşak sefalosporinler, BOS'a iyi geçebilmeleri nedeniyle tercih edilirler (38). Bazı brusella endokarditi vakaları antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilebilmekle birlikte, çoğu vaka medikal tedaviye ek olarak cerrahi girişimi de gerektirir (1,38).

İn vitro çalışmalar florokinolonların brusella bakterilerine etkili olduğunu göstermekle birlikte, bu ajanlar tek başına kullanıldıklarında yüksek oranda relaps saptanmıştır (39).

Brusellozis tedavisinde antimikrobiyal tedaviye ilaveten hastanın semptomlarına yönelik analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan da yararlanılabilir. Kortikosteroidler, nörobrusellozis vakalarında antimikrobiyal tedavinin yanında beyin ödemi gidermek, yapışıklıkları önlemek amacıyla önerilebilir (1).

### Korunma

İnsanlarda brusellozisin önlenmesi, evcil hayvanlarda brusellozisin kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır (2,3). Brusellozisten korunmada izlenecek yollar; brusella bakterisi ile enfekte olmamış süt danaları ve süt kuzularının aşılması; özellikle kırsal kesimde yaşayan halkın bilinçlendirilmesi, çiğ süttten peynir ve yağ yapımının önlenmesi ve pastörize süt tüketiminin yaygınlaştırılması, hastalığın temas yoluyla bulaşını önlemek için; mezbahe işçileri, veterinerler, hayvan sağlık memurları, hayvan bakıcıları, et paketleyicilerinin hayvanların

atıklarıyla temas etmemeleri ve eldiven giymeleri şeklinde sıralanabilir (1).

### KAYNAKLAR

1. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 486-91.
2. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Ed. Principles and Practise of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone Company, 2000: 2386-92.
3. Brucellosis: an Overview, 1st International Conference on Emerging Zoonoses Jerusalem, Israel. Emerging Infectious Disease 1997; 3 (2): 213-21.
4. Alton GG, Forsyth JRL. Brucella. In: Baron S, Ed. Medical Microbiology. Galveston: University of Texas Medical Branch, c1996: Section 1, chapter 28.
5. Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, Shubhakaran, Aseri S, Sharma BV, et al. Meningoencephalitis in Brucellosis. Neurology India 2000; 48:170-3.
6. Eileen N, Creel C. Brucellosis and homeopathic remedies. In: medicinegarden.com/Brucellosis.html. 2001.
7. Arda M, Akay Ö, Esenal ÖM. Bovine Brucellosis (In relation to epidemiology and human infection). In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, ed. Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991;16:67-72.
8. Michelle VL. Brucellosis. In: eMedicine.com. 2001.
9. Aydın N, Minbay A, İzgür M, Yardımcı H. Brucellosis in sheep and goats (In relation to epidemiology and human infection). In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991; 16:101-7.
10. Geyik mF, Gür A, Nas K, Çevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss Med WKLY 2002; 132:98-104.
11. Taşova Y, Saltođlu N, Şahin G, Aksu HSZ. Osteoarthicular involvement of brucellosis in Turkey. Clin Rheumatol 1999; 18:214-9.
12. Yaprak İ, Bakiler AR, Kansoy S, Ağzitemiz M. Clinical picture in childhood brucellosis. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, ed. Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991; 16:109-21.
13. Orduna A, Rodriguez Torres A. Intracellular survival mechanisms in brucella. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, eds. Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991; 16:39-49.
14. Serter G, Karakartal G, Günhan C, Büke M, Yüce K, Dreli D. Clinical picture in adult brucellosis-typical and unusual. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, ed. Brucella and Brucellosis in man and animals. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991; 16:101-7.
15. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoire J, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. Ann Intern Med 1992; 117(1):25-30.

16. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla JM, Rufi G, Viladrich PF, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 16 (6):761-5.
17. Gotuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS, Carrillo C, Guerra JC, Rolando I, et al. Articular involvement in human brucellosis: a retrospective analyses of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12(2):245-55.
18. Cordero-Sanchez M, Alvarez-Ruiz S, Lopez-Ochoa J, Garcia-Talevera JR. Scintigraphic evaluation of lumbosacral pain in brucellosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(7):1052-5.
19. Özgül A, Yazıcıoğlu K, Gunduz S, Kalyon TA, Arpacıoğlu O. Acute brucella sacroiliitis: clinical features. *Clinical Rheumatology* 1998; 17 (6):521-3.
20. Calmenero JD, Requera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrera Franquelo F. Osteoarthricular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:810-5.
21. Solera J, Lozano E, Alvaro EM, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: Review of 35 cases and literature survey. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:1440-9.
22. Özaksoy D, Yücesoy K, Yücesoy M, Kovanlıkaya İ, Yüce A, Naderi S. Brucellar spondylitis: MRI findings. *Eur Spine J* 2001; 10:529-33.
23. Cordero M, Sanchez I. Brucellar and tuberculous spondylitis. A comparative study of their clinical features. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(1):100-3.
24. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanches-Lora FJ, Reguera JM, Palomino-Nicas J, Martos F, et al. Pyogenic, tuberculous and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(12):709-15.
25. Sharif HS, Aideyan OA, Clark DC, Madkour MM, Aabed MY, Mattson TA, et al. Brucellar and tuberculous spondylitis: comparative imaging features. *Radiology* 1989; 171(2):419-25.
26. Nas K, Gür A, Kemaloğlu MS, Geyik MF, Çevik R, Büke Y, et al. Management of spinal brucellosis and outcome of rehabilitation. *Spinal Cord* 2001;39:223-7.
27. Shakır RA, Al-Dın AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis: a report on 19 cases. *Brain* 1987;110:213-23.
28. Kochar DK, Agarwal N, Jain N, Sharma BV, Rastogi A, Meena CB. Clinical profile of neurobrucellosis-a report on 12 cases from Bilkaner (north-west India). *Association of Physicians of India Journal* 2000; 48 (4):376- 80.
29. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Infection* 1998; 36 (3):297-301.
30. Martinez AN, Solera J, Corredoira J, Beato JL, alfaro EM, Atenzar M, et al. Epididymoorchitis due to brucella melitensis: A Retrospective Study of 59 Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:2017-22.
31. Al-Harthi SS. The morbidity and mortality patterns of brucella endocarditis. *Intern J Cardiol* 1989;25:321-4.
32. Sisteron O, Souci J, Chevallier P, Cua e, Bruneton JN. Hepatic abscess caused by brucella US, CT and MRI findings. Case report and review of the literature. *Clinical Imaging* 2002;414-7.
33. Crosby E, Llosa L, Queseda M, et al. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150:419-24.
34. Ariza J, Servitje O, Pallares R, Fernandez Viladrich P, Rufi G, Peyri J, et al. Characteristic cutaneous lesions in patients with brucellosis. *Arch Dermatol* 1989; 125(3):380-3.
35. Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. *Arch Dermatol* 1981;117(1):40-2.
36. Yagupsky P. Detection of brucella in blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37(11):3437-42.
37. Morata P, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, Miralles F, Lopez-Gonzales JJ, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39(10):3743-6.
38. Akalın HE. Therapy of human brucellosis. In: Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö, ed. *Brucella and Brucellosis in man and animals*. İzmir: Publication of the Turkish Microbiological Society, 1991; 16:123-30.
39. al-Sibai MB, Halim MA, el-Shaker MM, Khan BA, Qadri SM. Efficacy of ciprofloxacin for treatment of Brucella melitensis infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(1):150-2.

---

**Geliş Tarihi:** 27.05.2003

**Yazışma Adresi:** Dr.Nuray ALPTEKİN  
İbn-i Sina Hastanesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,  
Sıhhiye, ANKARA  
nuray\_alptekin@yahoo.com