

BRUSELLOZ

Dr. Yusuf Emre Özdemir

28.05.2024

*S.B.Ü. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

➤ Giriş

➤ Epidemiyoloji

➤ Bulaş Yolları

⑩ Anneden bebeğe bulaş olabilir mi?

⑩ Seksüel temasla bulaş olabilir mi?

⑩ Hayvanlarda kullanılan bruselloz aşılılarıyla bulaş olabilir mi?

➤ Klinik Bulgular

➤ Tanı

⑩ Bruselloz şüpheli hastanın kan kültür şişesinin otomatize sistemde 7 günlük inkübasyonu tanı için yeterli midir?

⑩ Nörobruselloz tanısında hangi testleri istemeliyim?

⑩ *B. canis* infeksiyonunu nasıl teşhis edebilirim?

➤ Tedavi

➤ Korunma

⑩ Bruselloz tanılı gebe hastayı nasıl tedavi etmeliyim?

⑩ Sağlık çalışanları hangi durumlarda Bruselloz için profilaksi almalıdır?

GİRİŞ

- Primer olarak ot yiyen hayvanların hastalığı olup, insanlarda enfeksiyona neden olabilen bir zoonotik hastalıktır
- İlk defa 1859'da Malta'da İngiliz birliklerindeki askerlerde David Bruce tarafından tanınmış ve etken 1887'de izole edilmiştir
 - Malta ateşi
 - Akdeniz ateşi
 - Cebelitarık ateşi
 - Ondülan ateş
 - Peynir hastalığı
 - Mal hastalığı



- Fakültatif hücre içi, aerobik gram negatif basil
 - » *B. abortus* ve *B. suis*'in bazı biovarları üremek için %5-10 CO₂'ye gereksinim gösterir.
- *B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis* (pürtüksüz koloni)
 - LPS tabakada O antijeni → Serolojik Tanı (S-LPS)
- *B. canis* ve *B. ovis* (pürtüklü koloni) → LPS tabakada O zinciri yoktur → **Serolojik Tanı XX**

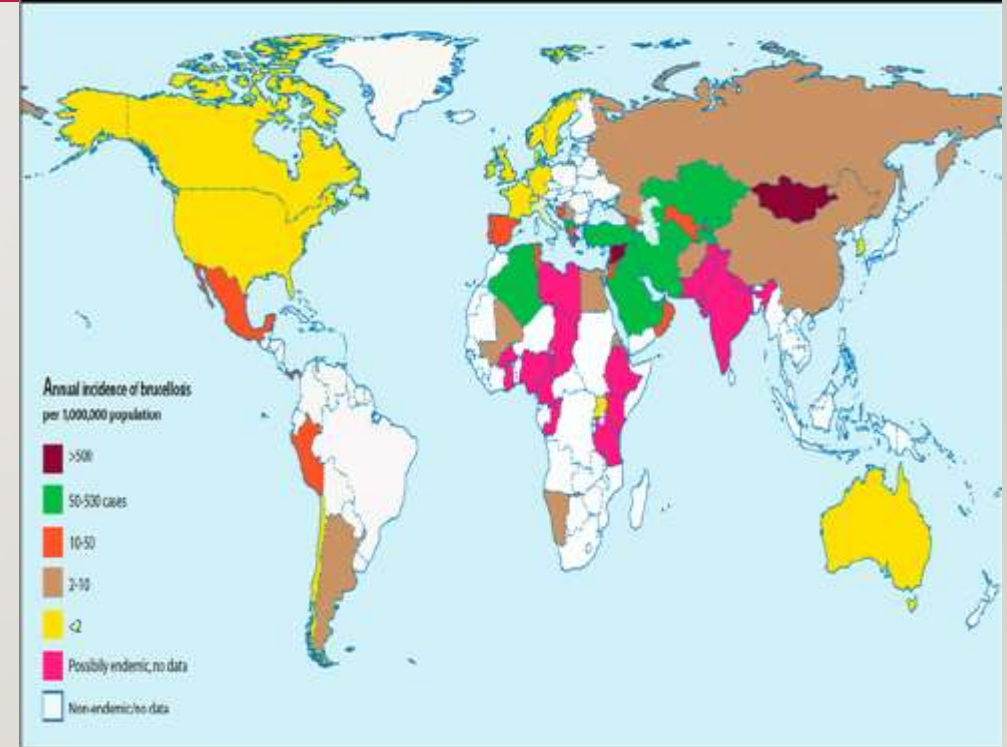


Tür	Rezervuar	Diğer konakları	Dünyada insanlardaki yaygınlığı
<i>B. melitensis</i>	Koyun, keçi	Sığır, antilop	++++ (%70)
<i>B. abortus</i>	Sığır, manda, çakal	At	+++ (%25)
<i>B. suis</i>	Domuz, kurt, tilki	Sığır, geyik	++ (%5)
<i>B. canis</i>	Köpek	-	Nadir
<i>B. pinnipediae</i>	Memeli deniz hayvanı	-	Nadir
<i>B. ceti</i>	Memeli deniz hayvanı	-	Nadir
<i>B. microti</i>	Vahşi hayvanlar	-	?
<i>B. neotomae</i>	Fare	-	Nadir
<i>B. ovis</i>	Koyun	-	?

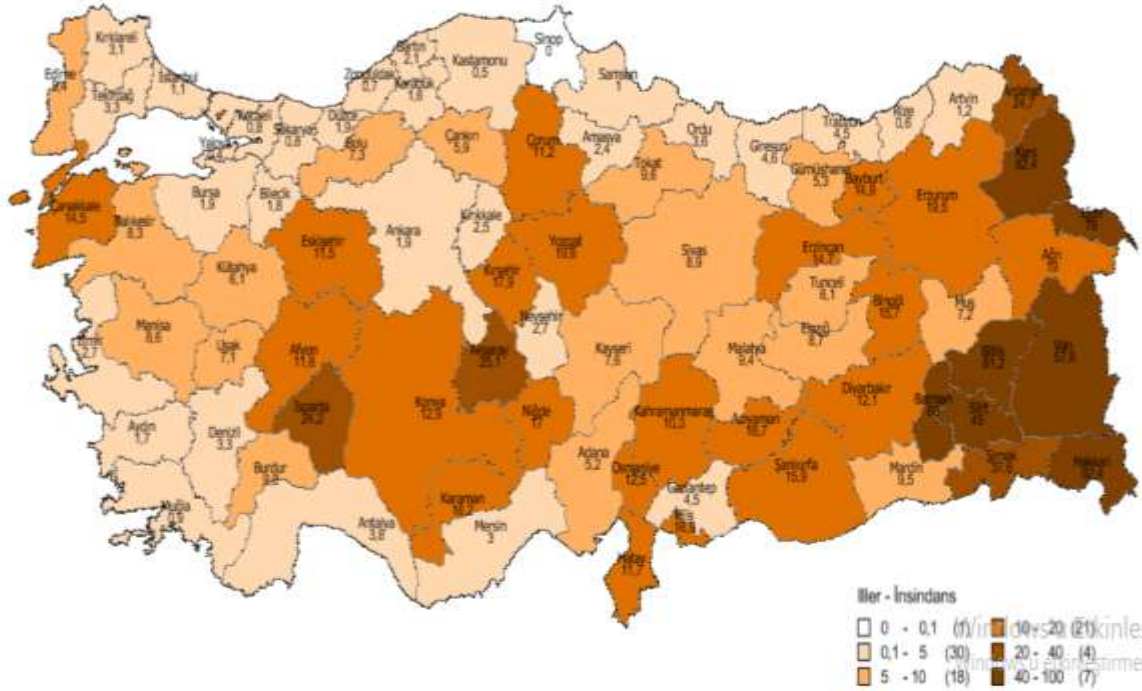
- ***B. abortus*** geniş bir coğrafik yayılım göstermesine rağmen, ***B. melitensis*** insanda en çok hastalığa neden olan türdür.
- Genel olarak insanlar için ***B. melitensis*** ve ***B. suis***; *B. abortus* ve *B. canis*'ten daha virülandır.

EPİDEMİYOLOJİ

- Tüm dünyada yaygın; 500 bin olgu/yıl
* insidans: 0.03-106 / 100.000
- **Akdeniz, Orta Doğu, Orta Asya, Hint yarımadası, Sahra Altı Afrika, Arabistan körfezi, Güney ve Orta Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir.**
- Japonya, Uruguay ile bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde tamamen eradike edildiği bildirilmektedir.



Bruselloz İnsidans Haritası, Türkiye, 2017



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
2011	74.724.269	7177	9,60	0	0,00
2012	75.627.384	6759	8,94	0	0,00
2013	76.667.864	7225	9,42	0	0,00
2014	77.695.904	4475	5,76	0	0,00
2015	78.741.053	4173	5,30	0	0,00
2016	79.814.871	5148	6,45	0	0,00
2017	80.810.525	6457	7,99	0	0,00

İnsanlara Bulaş

- Kontamine et veya **süt-süt ürünlerinin sindirim yolu ile** alınması
- İnfekte hayvan çıkartılarının (plasenta, kan, idrar, süt) bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivaya **direkt teması**
- Kontamine toz ve aerosollerin **inhalasyonu**
- Kan transfüzyonu, doku transplantasyonu ile de bulaş bildirilmiştir.

* WHO/CDS/EPR/2006.7. Brucellosis in humans and animals Geneva: World Health Organization, 2006.

* Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352:2325.

➤ **Anneden bebeğe bulaş olabilir mi?**

- **Transplental** yolla → Konjenital
- **Doğum sırasında** → Neonatal
- **Emzirme** ile → Tedavi bitene kadar emzirme !!

➤ **Seksüel temasla bulaş olabilir mi?**

- Nadiren **olabilir.**

➤ **Hayvanlarda kullanılan bruselloz aşlarıyla bulaş olabilir mi?**

- Canlı aşılardan yanlışlıkla **inokülasyonu halinde olabilir.**
- Ayrıca canlı attenüe **Brucella RB5 aşısı** süte geçerek sindirim yolu ile de insanlarda hastalığa neden olabilmektedir.

*WHO/CDS/EPR/2006.7. Brucellosis in humans and animals Geneva:World Health Organization, 2006.

* Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352:2325.

- Isı ve pastörizasyona oldukça duyarlı olup; 60°C de 10 dakikada, % 1 fenolde 15 dakikada tahrip olur.
 - Çiğ süt içinde → 2 - 6 hafta
 - Dondurulmuş etlerde → 3 hafta
 - Kremada → 6 hafta
 - Keçi peynirinde → 3 ay
 - Hayvan dışkısıyla kontamine nemli toprakta → 40 gün canlılığını sürdürür.
- **Tulum peyniri, kaşar peyniri ve yoğurt ile hastalık bulaşmaz.**

Clinical manifestations - Brucellosis

Literature reference	Percent of patients reporting condition						
	Fever (symptom)	Malaise	Night perspiration	Arthralgia	Temperature (sign)	Hepatomegaly	Splenomegaly
Aygen, et al. 2002	80	90	84	82	39	21	14
Yinnon, et al. 1993	96	33	ND	35	ND	55	69
Memish, et al. 2000	91	ND	19	66	84	6	7
Andriopoulos, et al. 2007	100	97	96	87	ND	25	51
Shehabi, et al. 1990	100	ND	88	60	ND	54	61
Demiroglu, et al. 2007	80	86	78	87	ND	ND	ND
Tasbakan, et al. 2003	94	96	92	82	97	38	60
Pourbagher, et al. 2006	55	76	53	85	ND	6	8
Trujillo, et al. 1994	100	77	96	81	ND	10	12
Buchanan, et al. 1974	ND	95	93	17	95	ND	ND
Kokoglu, et al. 2006	78	ND	72	78	41	27	36
Bosilkovski, et al. 2010	76	68	72	80	65	50	29

Frequency of clinical characteristics in patients with brucellosis, as reported in the literature and in the CMJ study.

Laboratory findings - Brucellosis

Literature reference	Percent of patients with the given feature								
	ESR >20 mm/h	CRP >5 mg/L	ALT >40 U/L	Leucopenia	Leucocytosis	Lymphocytes >45 percent	Thrombocytopenia	Anemia	Pancytopenia
Pappas, et al. 2005	ND	ND	24	2	ND	40	5	ND	2
Dokuzoguz, et al. 2005	ND	ND	31	27	ND	ND	15	31	2
Aygen, et al. 2002	59	ND	ND	8	6	68	ND	55	ND
Yinnon, et al. 1993	ND	ND	40	31	3	55	3	51	ND
Pourbagher, et al. 2006	49	23	10	ND	ND	ND	ND	30	ND
Gur, et al. 2003	ND	74	39	14	8	32	ND	70	ND
Hizel, et al. 2007	42	48	18	6	4	ND	ND	ND	ND
Colmenero, et al. 1990	77	ND	40	19	9	41	8	7	3.5
Bosilkovski, et al. 2010	63	79	33	9	8	24	12	27	1

Frequency of hematological and biochemical features in patients with brucellosis, as reported in the literature and in the CMJ study.

--» Asemptomatik infeksiyon

--» Akut Febril hastalık

--» Lokalize infeksiyon

--» Relaps

--» Kronik infeksiyon

Lokalize İnfeksiyon

Osteoartiküler tutulum	<ul style="list-style-type: none">• En sık görülen tutulumdur (%70'e kadar)• Sakroiliak eklem (%80, tek taraflı) ve alt ekstremitenin büyük eklemleri tutulur.• Yaşlı ve tedavi öncesi uzun süredir hasta olanlarda 'spondilit' daha yaygındır.• Lomber vertebralar daha sık tutulur (Pons belirtisi "ön-üst vertebral kenar boşluğunun basamak benzeri erozyonu" karakteristik bir bulgudur)• Nadir olarak; paravertebral, epidural abse ve psoas absesi de görülebilmektedir
Genitoüriner tutulum	<ul style="list-style-type: none">• Vakaların %2-10'unda görülür.• Orşit ve/veya epididimit en sık görülen bulgudur.
Nörolojik tutulum	<ul style="list-style-type: none">• Vakaların %2-10'unda• Akut/kronik menenjit, ensefalit, myelit veya nörit görülebilir

Gastrointestinal tutulum	<ul style="list-style-type: none">• Klinik hepatit, olguların %1-5'inde görülür.• Karaciğerde non-kazeifiye granülomlar görülür.
Pulmoner tutulum	<ul style="list-style-type: none">• Hastaların %2 'sinde görülür.• İnterstisyel / lobar pnömoni, plevral efüzyon, Akciğer nodülü
Kardiak tutulum	<ul style="list-style-type: none">• Nispeten nadir olmakla beraber; endokardit, miyokardit, perikardit, endarterit ve tromboflebit görülebilir.• Endokardit; vakaların %1-3'ünde görülür ve mortalite ile ilişkili
Oküler tutulum	<ul style="list-style-type: none">• En sık üveit ile prezente olur.

* Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, et al. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis. Lancet Infect Dis 2014; 14:520.

* Rolando I, Olarte L, Vilchez G, et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. Clin Infect Dis 2008; 46:1338.

Relaps

- Tedavi olan vakaların **%5-15'inde** görülür
- Genellikle **tedavi sonrası ilk 6 ayda** gerçekleşmekle beraber bu süre 12 aya uzayabilir.
- Nüksetme nedenleri arasında;
 - **Yetersiz yada kısa süreli antibiyotik kullanımı**
 - **Tedavi uyumsuzluğu**
 - **Lokalize infeksiyon varlığı !**
 - **Antibiyotik direnci nedeniyle relaps nadirdir !**

* Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med 2007; 4:e317.

* Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 1997; 53:245.

TANI

➤ Kültür

➤ Seroloji

- Aglütinasyon: Slide (RB), Standart tp aglütinasyon(Wright) ve merkaptan testler
- Coombs testi (AHG)
- İmmncapture-aglütinasyon (BrusellaCapt)
- Hızlı testler(immunokromatografi-lateral flow-dipstick)
- ELİSA
- BMAT

➤ Moleküler Yöntemler

➤ Histopatoloji

UMS

Vaka sınıflaması:

Olası Vaka: Klinik tanımlamaya uyan **ve** destekleyici laboratuvar testi ile **pozitif** bulunan vaka.

Kesin Vaka: Klinik tanımlamaya uyan **ve** doğrulayıcı laboratuvar kriterlerinden **en az biri pozitif** olan vaka

Tanı için laboratuvar kriterleri:

Destekleyici

- Serum örneklerinden *Rose-Bengal* testi ile antikor pozitifliği

Doğrulayıcı

- Klinik örneklerden *Brucella spp*'in izolasyonu,
- Daha önce tedavi almamış olguda, tek serum örneğinde STA ile antikor titresinin $>1/160$ olması,
- En az iki hafta ara ile alınan çift serum örneğinde *Brucella* STA titresinin ≥ 4 kat artışı,

CDC 2017

Probable—A clinically compatible illness with at least one of the following:

- Epidemiologically linked to a confirmed human or animal brucellosis case
- Presumptive laboratory evidence, but without definitive laboratory evidence, of *Brucella* infection

Confirmed—A clinically compatible illness with definitive laboratory evidence of *Brucella* infection

Definitive

- Culture and identification of *Brucella spp.* from clinical specimens
- Evidence of a four-fold or greater rise in *Brucella* antibody titer between acute and convalescent phase serum specimens obtained greater than or equal to 2 weeks apart

Presumptive

- *Brucella* total antibody titer of greater than or equal to 1:160 by standard tube agglutination test (SAT) or *Brucella* microagglutination test (BMAT) in one or more serum specimens obtained after onset of symptoms
- Detection of *Brucella* DNA in a clinical specimen by PCR assay

KÜLTÜR

➤ Manuel monofazik

➤ Manuel bifazik metodlar

→ Ruiz-Castañeda

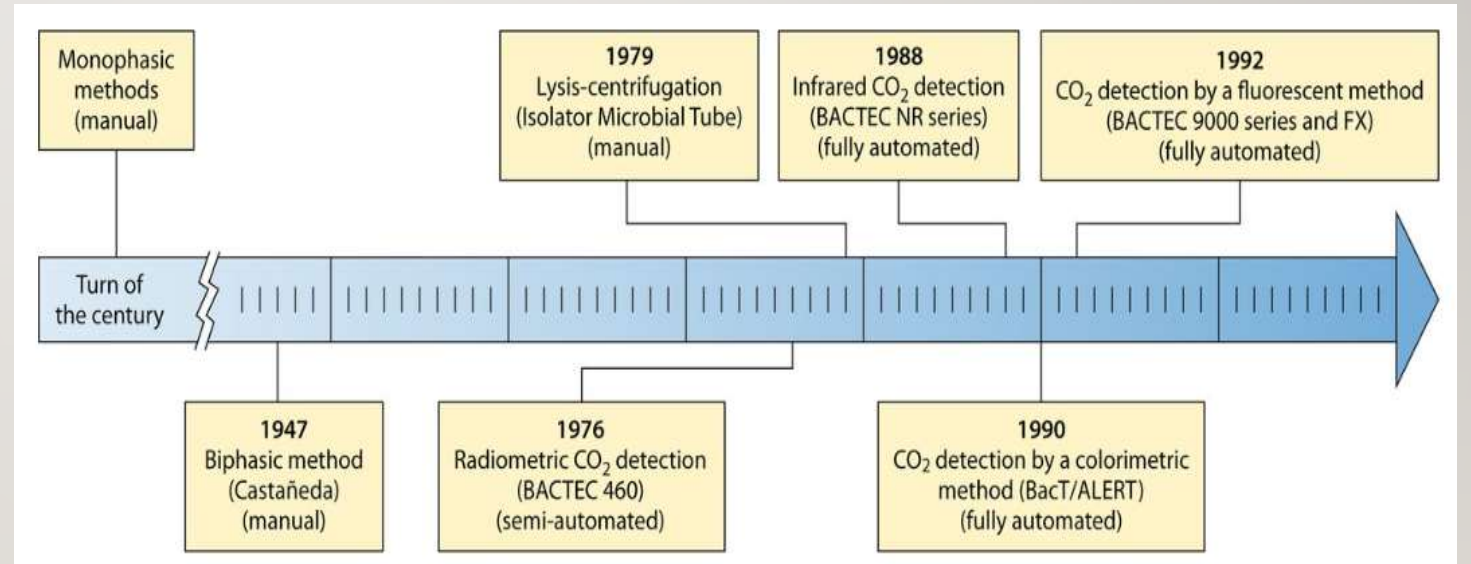
→ TUMS besiyeri

→ Hémoline besiyeri

➤ Liziz bazlı kan kültürleri

➤ Kan pıhtı kültürleri

➤ Otomatize kan kültürü sistemleri



* Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, et al. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. J Infect 2000; 40:59.

* Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00073-19. Published 2019 Nov 13.

KÜLTÜR

- Kùltürler sadece Sınıf-IIA biyogùvenlik kabini mevcut olan laboratuvarlarda yapılabilir.

--» **Kan (%15-75) ve kemik iliği kùltürü (A.S) ***

--» Abse ve doku biyopsisi kùltürü (**karaciğer, dalak ve lenf ...**) **

--» Diğer kùltürler (BOS, eklem sıvısı, idrar, semen) *



* Kan, kemik iliği, BOS ve diğer vùcut sıvıları otomatize kan kùltür ŐiŐesine ekilir, 1 haftalık inkùbasyon

** Doku biyopsisi ve abse kùltürleri doğrudan besiyerine ekilir, 10 -14 gùnlük inkùbasyon

* Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, et al. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. J Infect 2000; 40:59.

* Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00073-19. Published 2019 Nov 13.

➤ **Bruselloz şüpheli hastanın kan kültür şişesinin 7 günlük inkübasyonu tanı için yeterli midir?**

- Kullanılan Bactec cihazına göre tanısal performansı değişmektedir.
- **Bactec 9240** ile standart inkübasyon → **%96,8 - %97,6**
- **Bactec 9050** ile standart inkübasyon → **%94,1**
- **BacT/Alert** ile standart inkübasyon → **1/8 hasta**
- **Kronik şikayeti olan** veya **fokal infeksiyon odağı bulunan** kişilerde inkübasyon süresini uzatmak ve **kör pasajların alınması** faydalı olabilir.

* Sagi M, Neshar L, Yagupsky P. 2017. The Bactec FX blood culture system detects Brucella melitensis bacteremia in adult patients within the routine 1-week incubation period. J Clin Microbiol 55:942–946.

* Ayaşlıoğlu E, Kiliç D, et al. 2004. The detection of Brucella spp. by BACTEC 9050 blood culture system. Mikrobiyol Bul 38:415–419.

* Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00073-19. Published 2019 Nov 13.

- Brusella bakterisinin infektif dozu çok düşüktür; risk grubu 3 organizmadır ve biyoterör etkenleri arasında sınıflanmaktadır. Bu nedenle tür düzeyinde tanımlama **BGD3 laboratuvarlarında** yapılabilir.

- Rutinde Brucella suşlarına antimikrobiyal **duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir.**

Ancak;

- **Biyoterörizm** şüphesinde,
- **Hayatı tehdit eden** ciddi infeksiyon varlığında
- **Relaps** gelişiminde antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılması önerilir.

- Mevcut ticari biyokimyasal tanımlama sistemleri yeterli değildir.
- *Brucella* spp. → *Haemophilus influenza*,
Bordetella bronchiseptica,
Ochrobactrum anthropi / *intermedium*,
Bergeyella zoohelcum
- Bu nedenle bu sistemlerin *Brucella* spp. tanımlamasında kullanımı önerilmemektedir.
- Son yıllarda mikroorganizmaların tanımlanmasında sıklıkla kullanılan MALDI-TOF MS, *Brucella* spp. tanımlamasında da hızlı, ekonomik ve güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır
→ 590 proteomik spektrum ile geliştirilen VITEK-MS referans veri tabanı ile tür düzeyinde başarılı sonuçlar !

Case Report - (2019)Volume 8, Issue 1

[View PDF](#) [Download](#)

Three Cases of Brucellosis Which Misidentified with Automated Bacterial Identification System

Şahin R*

*Correspondence: Şahin R, MD, Microbiology Laboratory, Mersin City Hospital, Mersin, Turkey, Tel: +9032422
Email: [✉](#)

Brief Case | 25 May 2018

[f](#) [X](#) [in](#) [✉](#)

The Brief Case: Misidentification of *Brucella melitensis* as *Ochrobactrum anthropi* by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)

[i](#) This article has a companion: [VIEW THE COMPANION](#)

JOURNAL ARTICLE

Brucellosis Initially Misidentified as *Ochrobactrum anthropi* Bacteremia: A Case Report and Review of the Literature [🔒](#)

Srinivasa Nithin Gopalsamy [✉](#), Aditi Ramakrishnan, Mustaf M Shariff, Julie Gabel, Skyler Brennan, Cherie Drenzek, Monica M Farley, Robert P Gaynes, Emily J Cartwright

MALDI-TOF MS'le *Roseomonas gilardii* Olarak Tanımlanan *Brucella melitensis*: Bir Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarının Deneyimi

Brucella melitensis Misidentified as *Roseomonas gilardii* by MALDI-TOF MS: Experience of a Clinical Microbiology Laboratory

Muharrem Çiçek¹ [📧](#), Asiye Bıçakçığıl¹ [📧](#), Bekir Çelebi² [📧](#), Burçin Şener¹ [📧](#), Banu Sancak¹ [📧](#)

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Yüksek Riskli Patojenler Referans Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

* Gopalsamy SN, Ramakrishnan A, Shariff MM, et al. Brucellosis Initially Misidentified as *Ochrobactrum anthropi* Bacteremia: A Case Report and Review of the Literature. Open Forum Infect Dis. 2021;8(10):ofab473. Published 2021 Oct 1.

* Şahin R. Three Cases of Brucellosis Which Misidentified with Automated Bacterial Identification System. J Med Diagn Meth 2019;8:281

SEROLOJİ *(Zusurlu Ama Yazgeçilmez)*

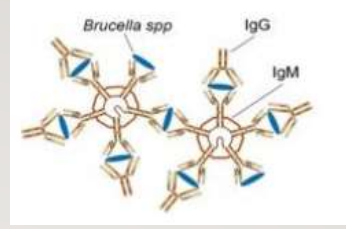
→» **Ig M ilk haftada** tespit edilebilir ve yaklaşık **3 hafta sonra** düşmeye baslar.

→» **Ig G ise 3. haftadan** itibaren ortaya çıkar, 2. ayda maksimum düzeye ulaşır. Tedavi ile düşebilir yada **uzun yıllar yüksek titrede pozitif kalabilir.**

→» **Ig A ; 2-3. haftalardan** sonra oluşur.

➤ **Akut brusellozda** →

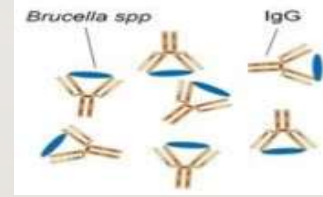
AGLÜTİNİNLER
(IgM+IgG+IgA)
Akut Bruselloz



--» Bu olgularda; **RB, SAT, ELİSA, dipstick** veya **lateral flow**

➤ **Kronik brusellozda** →

Aglütinasyon vermeyen
(IgG+IgA)
Kronik Olgularda



--» Bu olgularda; **RB, Coombslu Wright, ELİSA, BrucellaCapt** ve **İFA** testlerinin kullanılması önerilir.

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

Rose Bengal



- Antijen (*B. abortus* S99 veya S1119.3 suşları)
- RB bir tarama testidir. Sonuçlar mutlaka **doğrulama testleri** ile de çalışılmalıdır.
- **Duyarlılığı %97-100**, özgüllüğü %88-89
- **Kronik ve komplike olgularda** testin **duyarlılığı düşüktür**
 - Uzamış aglütinasyon süresi (4-8 dk)
 - *B. canis*

Serum Aglütinasyon Testi (SAT, Wright)



- Antijen (*B. Abortus S99* veya *S1119.3* suşları)
- Bu test **nötral değere yakın bir pH'da** gerçekleştiği için **IgM** antikoru daha fazla saptanmakta → **Yalancı pozitiflik !!**
- Yüksek **duyarlılık %90-100** ve **özgüllüğe % 90-100** sahiptir ancak hastalığın evresini saptayamaz.
- **Kronik ve komplike olgularda** testin **duyarlılığı düşüktür**
- Uygun tedavi sonrası olguların **%3-5'inde** SAT titresi yüksek düzeylerde kalabilir.

➤ Yanlış Negatiflikler

- İnfeksiyonun ilk haftası
- Blokan antikorların varlığı
- Prozon fenomeni (Antikor fazlalığı)
- *B. canis* infeksiyonu
- Agammaglobulinemi

➤ Yanlış Pozitiflikler

- *F. tularensis*
- *Y. enterocolitica* O:9
- *V. cholera* aşısı
- *Afipic clevelandesis*
- *Salmonella urbana* O:30
- *Stenotrophomonas maltophila*
- *E. coli* O:157 ve O:116

Cause of lack of demonstrable seroconversion	Possible solution
Too-early performance of the test	Retest after 2–3 wk
Prozone effect	Dilute the serum beyond 1:320
Blocking/incomplete antibodies	Perform a Coombs test
Low-affinity antibodies	Acidify diluent to pH 5.0
<i>Brucella canis</i> infection	Perform a species-specific test

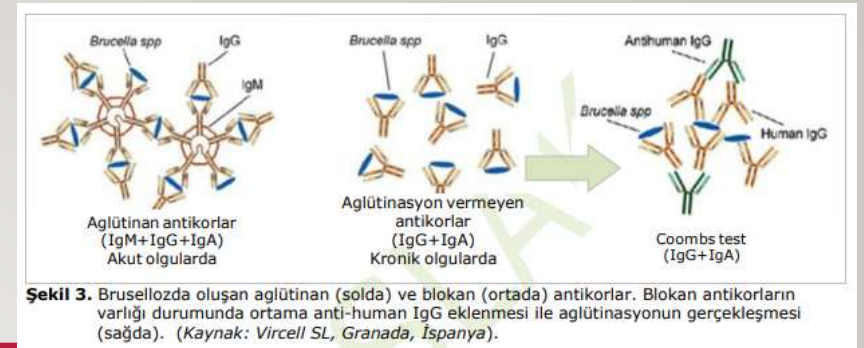
Merkaptan Bazlı Testler (Rivanollü Wright)

- Serum örneğinin merkaptan/redükten maddelerle (2-merkaptoetanol / rivanol / ditiotreitol, vb.) işleme tabii tutulmasıyla **IgM (çapraz reaksiyon ve uzun süren pozitiflik)** pentamerinin disülfid bağları indirgenerek **aglutinasyon yeteneğini kaybederken** ortamdaki **IgG etkilenmeden kalır.**
- Hastalığın evrelerini saptayabilir.
- **Tedavi yanıtı değerlendirilebilir.**
- Wrihgt titresinde **2-4 kat'lık düşüş akut infeksiyon lehine**

* Buchanan TM, Faber LV. 1980. 2-Mercaptoethanol Brucella agglutination test: usefulness for predicting recovery from brucellosis. J Clin Microbiol 11:691-693.

* Klein GC, Behan KA. 1981. Determination of Brucella immunoglobulin G agglutinating antibody titer by dithiothreitol. J Clin Microbiol 14:24-25.

Coomb's Testi



- **Blokan antikolar (%0.5-6), daha çok kronik brusellozlu olgularda** rastlanan ve özgül olarak antijene bağlanabilmesine rağmen **aglütinasyona yol açmayan IgG (IgG1 ve IgG2) ve IgA yapısındaki antikordur.**
- Bruselloz şüpheli olgularda, SAT sonuçlarının **negatif** olduğu veya **düşük antikor titrelerinin** saptandığı durumlarda oldukça yararlı bir yöntemdir

→ $\geq 1:320$ ya da 4 katlık artış

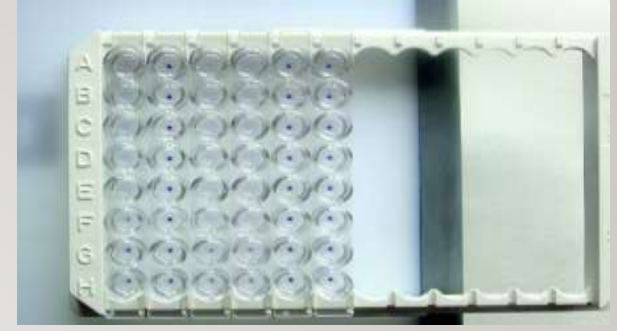
➤ **Brucella Coombs Jel testi (ODAK test)**



*Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00073-19. Published 2019 Nov 13.

* Borsa BA, Aldag ME, Yılmaz M, Dalar ZG, Ozalp VC. 2016. Comparison of a novel test (ODAK Brucella Coombs Gel Test) with commonly used serological tests in human brucellosis. Clin Lab 62:1671-1674.

ELİSA



- Brusellaya spesifik IgG, IgM ve IgA antikorları değerlendirilir.
 - Kolay, hızlı, objektif, kantitatif, kitle taramalarına uygun
 - **Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek (IgG: %81, %97; IgM: %74, %99; IgM + IgG: %87, %98)**
 - **Blokan antikorlardan etkilenmez!!**
 - **Nörobruselloz** tanısında faydalı bulunmuştur
- Hastalığın tüm evrelerinde **IgM ve IgG** birlikte istenmeli
 - * **Tek serum** örneğinde **spesifik IgM** saptanması; her zaman akut infeksiyon lehine değerlendirilmemeli !

* Sirmatel F, Turker M, Bozkurt AI. [Evaluation of the methods used for the serologic diagnosis of brucellosis]. Mikrobiyol Bul. 2002;36(2):161-7. Turkish.

* Araj GF, Lulu AR, Khateeb MI, Saadah MA, Shakir RA. 1988. ELISA versus routine tests in the diagnosis of patients with systemic and neurobrucellosis. APMIS 96:171-176.

JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY

Volume 60, Issue 12

Research Article | Free

Comparison of four commercial IgM and IgG ELISA kits for diagnosing brucellosis

Moustafa Abdel Fadeel^{1,2}, Alex R. Hoffmaster¹, Jianrong Shi¹, Guillermo Pimentel² and Robyn A. Stoddard¹

 View Affiliations

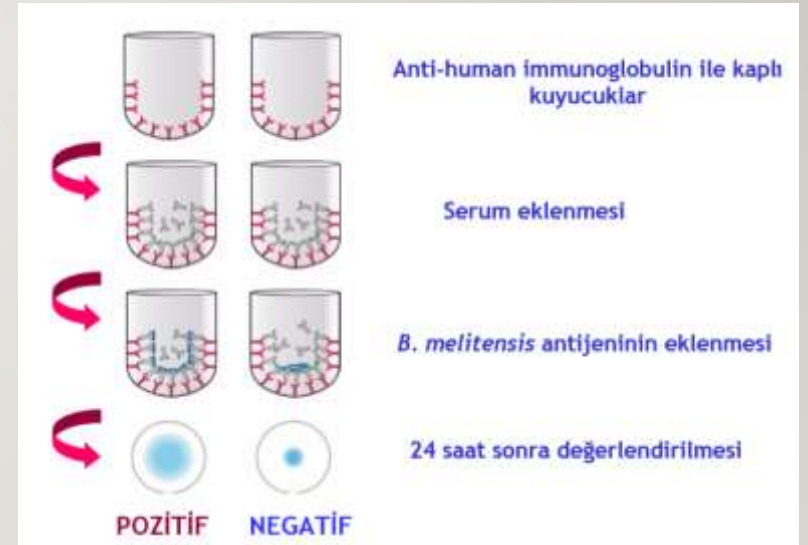
Assay	Percentage sensitivity						Percentage specificity	
	Paired sera*		Acute-phase sera		Convalescent-phase sera			
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
Bio-Quant	100	95.2	100	95.2	99.5	79.6	44.8	69.4
IBL	98.9	48.4	98.9	44.1	93.6	13.4	98.4	99.5
Vircell	80.1	59.7	55.9	58.6	72.6	27.4	100	98.4
Euroimmun	91.4	91.9	69.9	91.4	85.0	71.5	97.8	89.6

*For any assay, a case was considered positive if the acute and/or convalescent specimen(s) tested positive.

İmmunocapture Test (Brucellacapt®)

- Hem brucella aglütinlerini (IgG, IgM ve IgA) hem de **aglütinasyon vermeyen IgG ve IgA antikörlerini** tek aşamada saptayabilen bir testtir.

→ Total antikor titresini saptadığı için **≥1/320** değerler pozitif kabul edilir.



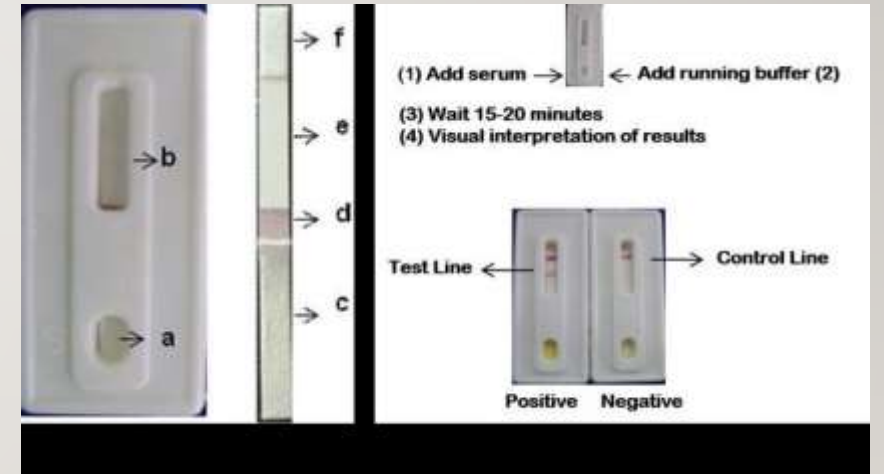
* Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. Int J Antimicrob Agents. 2010;36 Suppl 1:S12-S17.

* Orduña A, Almaraz A, Prado A, et al. 2000. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol 38:4000-4005.

Brucella Lateral Flow Assay – BLFA

- Brusella'ya **özgöl IgG ve IgM** antikörlerini tespit eden **immünokromatografik** bir yöntem.
- **Endemik bölgelerde; I. basamak ve bölge hastanelerinde** kolay uygulanan, **hızlı tanı testidir (15 dk)**

* **Duyarlılık %92-95, özgüllük %97**



MOLEKÜLER YÖNTEMLER

- Seronegatif hastalarda değerli bir tanı yöntemi olabilir.
- Umut vaat edicidir ancak henüz tam olarak standardize edilmemiştir.
- Aktif / tedavi edilmiş infeksiyon ayırımında kısıtlılıkları mevcut.
- 16S rRNA gen dizileri tüm *Brucella* türlerinde aynı olduğu için, tür tanımlamasında kullanılamaz !
- Multipleks PCR yöntemi ile geliştirilen “Bruce-ladder” ile *Brucella* türleri ve aşı suşları tanımlanabilir. Epidemiyolojik analizlerde ve relapsların tespitinde faydalıdır.

* Gee JE, De BK, Levett PN, et al. Use of 16S rRNA gene sequencing for rapid confirmatory identification of *Brucella* isolates. J Clin Microbiol 2004; 42:3649.

* Bosilkovski M. Brucellosis: It is not only Malta!. In: Zoonoses - Infections affecting humans and animals. Focus on public health aspects., Sing A (Ed), Springer, 2014. p.287

* López-Goñi I, García-Yoldi D, Marín CM, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay (Bruce-ladder) for molecular typing of all *Brucella* species, including the vaccine strains. J Clin Microbiol. 2008;46(10):3484-3487.

TABLE 6 Performance of the different blood NAATs used in the diagnosis of human brucellosis^a (Table view)

Authors (reference)	PCR method	Specimen ^b	No. of cases/ no. of controls	No. (%) of culture- confirmed cases	NAAT performance (%)			
					Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Matar et al. (219)	Conventional nested PCR	Buffy coat	20/39	1 (5.0)	100	100	100	100
Queipo-Ortuño et al. (242)	Conventional PCR	Whole blood	50/60	30 (60.0)	100	98.3	98.0	100
Zerva et al. (221)	Conventional PCR	Serum	31/45 ^c	13 (41.9)	94.0	100	100	95.7
Mitka et al. (205)	Conventional PCR	Buffy coat	200/100	148 (74.0)	100	100	100	100
Morata et al. (245)	PCR-EIA	Whole blood	59/113	40 (67.8)	94.9	96.5	93.3	94.7
Al-Nakkas et al. (241)	Nested PCR-EIA	Whole blood	195/250	89 (45.6)	98.9	100	100	99.2
Vrioni et al. (257)	PCR-EIA	Whole blood + serum	243/50 ^c	179 (73.7)	99.2	100	100	96.2
Queipo-Ortuño et al. (258)	Real-time PCR	Serum	62/65	40 (64.5)	91.9	95.4	95.0	92.5
Debeaumont et al. (259)	Real-time PCR	Serum	17/60	17 (100)	64.7	100	100	90.9
Surucoglu et al. (260)	Real-time PCR ^d	Serum	50/30 ^c	18 (36.0)	88.0	100	100	83.3
Hasanjani Roushan et al. (270)	Conventional nested PCR	Whole blood	50/30	5 (10.0)	100	100	100	100
Navarro et al. (271)	Q-RT-PCR	Whole blood	18/30 ^c	16 (88.9)	100	100	100	100
Vrioni et al. (137)	Q-RT-PCR	Whole blood	39/50 ^c	13 (33.3)	100	100	100	100
Queipo-Ortuño et al. (273)	Q-RT-PCR	Serum	46/64	32 (69.6)	95.7	92.2	89.8	96.7

^aYagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clin Microbiol Rev. 2019;33(1):e00073-19. Published 2019 Nov 13.

HİSTOPATOLOJİ

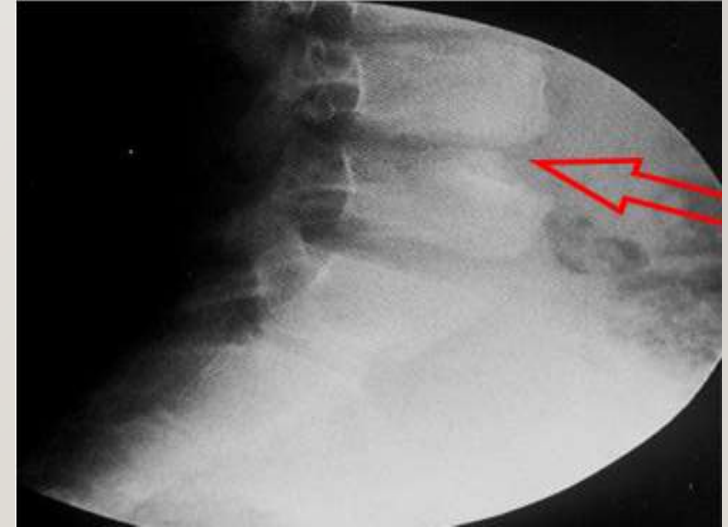
➤ Kemik iliği biyopsisi

➤ Karaciğer biyopsisi

- *B. melitensis* ve *B. abortus*'a bağlı infeksiyonlarda **non-kazeifiye granülomlar** görülebilir.
- *B. melitensis* infeksiyonunda granülomalar çok küçüktür.
- *B. suis* infeksiyonlarında sıklıkla kronik apse oluşumu izlenir

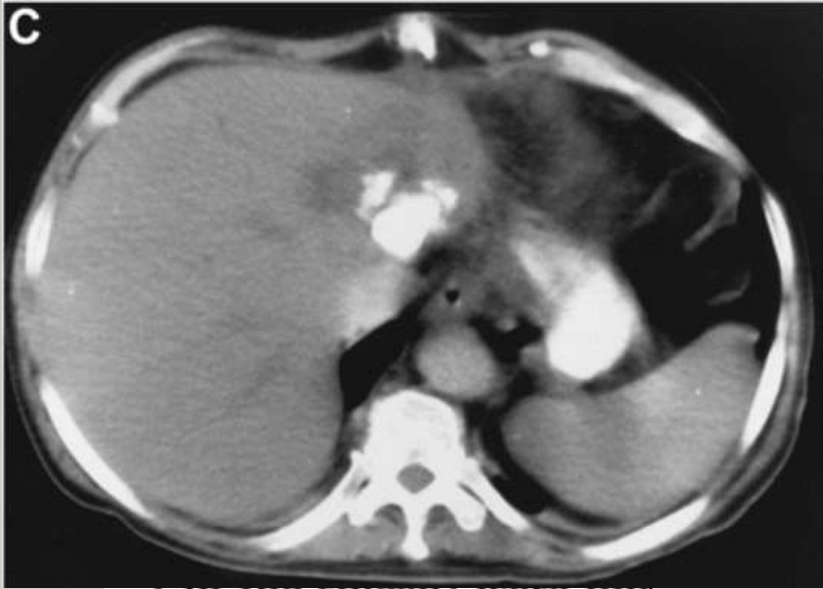
RADYOLOJİ

- **Kronik hepatosplenik brusellozda “kar tanesi kalsifikasyonu”**
- **Brusella spondilodiskitinde “Pons belirtisi” (vertebranın ön-üst köşesinde basamak benzeri erozyon)**
 - Lomber tutulum → Piyojenik / Brusella
 - Spinal disk tutulumu (paraspinal tutulum yok) → Brusella
 - Torakal ve komşu olmayan tutulum → TBC
 - Paraspinal tutulum (disk korunur) → TBC



* Bosilkovski M, Khezzani B, Khezzani I, et al. Increased risk of brucellosis misdiagnosis in regions that lose their endemicity. Trop Biomed 2023; 40:76.

* Ariza J, Pigrau C, Cañas C, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. Clin Infect Dis 2001; 32:1024



Understanding and Management of Chronic Hepatosplenitic Suppurative Brucellosis

FREE

, C. Cañas, A. Marrón, F. Martínez, B. Almirante

5 hasta'nın 15'inde

rum RB (+) → %69

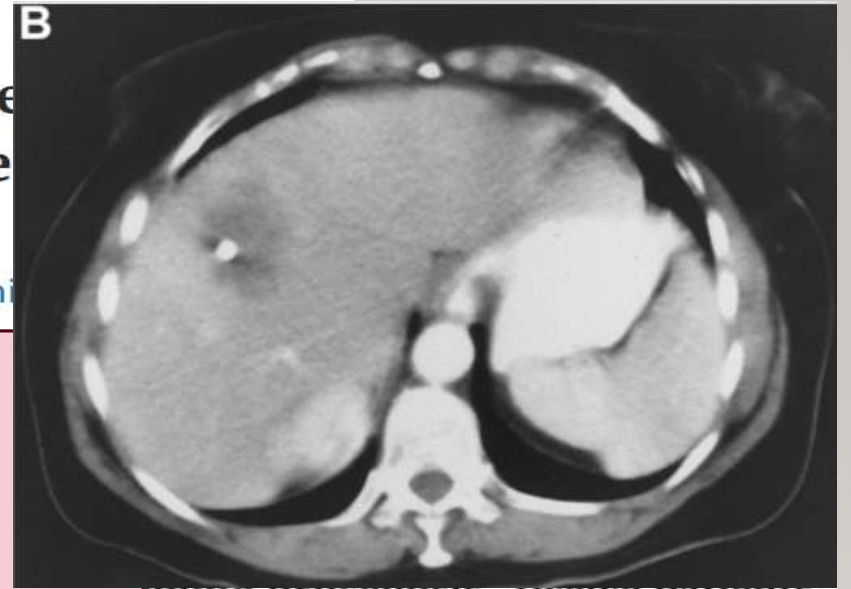
- SAT (+) → %12,5

ombs'lu Wright → %86 !

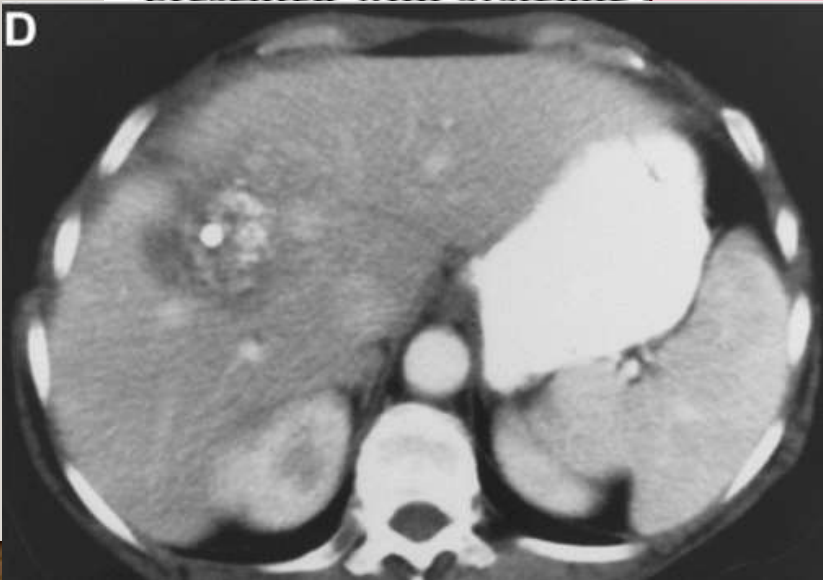
n kültürü (+) → %6,2

se kültürü (+) → %13,3

ant antibiotic therapy, early and late
reactivation of previous brucellosis. I
ure many patients.



remote brucellosis. Twelve patients
of blood samples yielded negative



➤ **Nörobruselloz tanısında hangi testleri istemeliyim?**

- **BOS kültür** pozitifliği ≈ **%18,4**
- Kültür pozitif olgularda **BOS'da STA (>1/4)** duyarlılığı **%78,8**
- Kültür pozitif olgularda **BOS'da ELISA IgM/IgG** duyarlılığı **%95**
- **Kranial görüntüleme**de **%49,5** anormal bulgu
- BOS/serum antikor indeksi ??

- BOS → Hücre sayımı: 156 lökosit, **%13'ünde hücre sayımı normal**
 - Protein: 212 mg/dL, **%14,7'sinde normal**
 - BOS/kan glukozu: 0,36, **%47'sinde >0,4**

Nörobruselloz: 9 Olgunun İrdelenmesi

Yasemin Heper, Emel Yılmaz, Halis Akalın, Reşit Mıstık, Safiye Helvacı

Tablo 2. Dokuz Olgunun Bruselloz Yönünden Kan ve BOS Bulguları

Hasta No.	Serumda <i>Brucella</i> Aglütinasyonu			Kültür		BOS Bulguları ve BOS'ta <i>Brucella</i> Aglütinasyonu								
	RB	BA	2ME	Coombs'lu BA	Kan	BOS	Hücre n	Hücre Tipi (% lenfosit)	Glikoz/ EKS mg/dl	Protein mg/dl	Klor mEq/lt	RB	BA	Coombs'lu BA
1	(+)	1/160	(-)		(+)	(-)	150	68	73/117	210	110	X	X	X
2	(+)	1/640	1/320		(-)	(-)	60	90	26/100	160	118	(+)	1/160	X
3	(+)	1/160	1/80	1/80	(-)	(-)	90	100	36/97	95	115	(+)	X	X
4	(+)	1/1280	1/40		(-)	(-)	630	95	45/98	150	114	(+)	1/80	1/640
5	(+)	1/320	1/160	1/2560	(-)	(+)	250	86	39/121	145	117	(-)	1/20	X
6	(+)	1/160	1/40	1/320	(+)	(+)	200	66	46/90	178	116	(-)	(-)	(-)
7	(+)	1/320	1/320	1/1280	(-)	(-)	350	95	42/104	110	126	(-)	(-)	X
8	(-)	1/20	1/20	1/80	(-)	(+)	830	85	29/85	364	112	(-)	(-)	1/40
9	(+)	1/160	1/160	1/1280	(-)	(-)	80	80	36/67	250	111	(+)	1/80	1/320

RB: Rose-Bengal testi, BA: *Brucella* aglütinasyon testi, 2 ME: 2-merkaptotanol testi, EKS: Eşzamanlı kan glikozu, X: Yetersiz BOS nedeniyle testler yapılamadı.

Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of neurobrucellosis

Wen Li†, Ying He†, Yanyan Li†, Xiaona Li, Ting Bian, Tingting Liu, Xuedong Liu & Wen Jiang

Published Online

- 20 hasta
- Serum RB (+) → %68,7
- Serum SAT (+) → %81,2
- BOS kültür (+) → %54,5
- BOS NGS (+) → %90

Abstract

Objective:

This study

of neurobrucellosis

cerebrospinal fluid

in the study,

the serum rose bengal test

was positive in 11 out of 16 cases,

serum agglutination test

was positive in 13 out of 16 cases,

CSF culture was positive in 6 out of 11 cases,

and CSF mNGS tests were positive in 18 out of 20 cases.

Conclusion: CSF mNGS demonstrates superior sensitivity; therefore, it is recommended to collect CSF for mNGS testing prior to antibiotic therapy when NB is suspected.

Download Full Issue

PDF [922 KB] Figures

Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis

Siyuan Fan

- 4 hasta
- Serum RB (+) → %75
- BOS kültür (+) → %25
- BOS NGS (+) → %100

Abstract

Background:

Neurobrucellosis is a

systemic infection

with clinical manifesta-

tions that vary widely

and are often non-specific.

Diagnosis is usually

based on clinical

features and laboratory

tests.

Next-generation

sequencing (NGS) of

the cerebrospinal

fluid (CSF) coupled

with a bioinformatic

pipeline has been

used for the diagnosis

of neurobrucellosis.

In this study,

the results of patients

with the diagnosis of

neurobrucellosis

using NGS of the CSF

were reviewed.

Four patients were rapidly diagnosed with NB using NGS of the CSF in patients with clinically suspected CNS infections, although the clinical manifestations varied dramatically between these patients. NGS of the CSF revealed that the sequence reads identified that corresponded to Brucella species ranged from 11 to 104, with genomic coverage ranging from 0.043% to 0.4%. Rapid diagnosis led to prompt treatment with the appropriate antibiotics.

Conclusions: This study demonstrates the power of NGS of the CSF coupled with a bioinformatic pipeline in the diagnosis of NB.

* Li W, He Y, Li Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of neurobrucellosis. Future Microbiol. Published online April 17, 2024. doi:10.2217/fmb-2023-0177

* Fan S, Ren H, Wei Y, et al. Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis. Int J Infect Dis. 2018;67:20-24.



Next-generation sequencing in the diagnosis of neurobrucellosis: a case series of eight consecutive patients

Lili Yu¹, Zhenyuan Zhang¹, Yueli Zou¹, Xuejiao Qi¹, Yu Zhang¹, Kaixuan Bai¹, Xiaochen Han¹ and Hui Bu^{1*}

Table 3 The CSF routine testing and clinical features

Case	CSF			Blood					
	Pressure (mmH ₂ O)	WBC (cells/ μ L)	MNL		Culture	RBPT	SAT	Culture	
1	>330	100	90		Negative	Positive	Positive	Negative	
2	>330	170	90		Negative	Negative	Negative	Negative	
3	75	68	90		Negative	Positive	Positive	Negative	
4	50	442	90		Negative	Positive	Negative	Negative	
5	>330	300	90	1.22	3.34	Lymphocytes in predominance	Negative	Negative	Negative
6	250	200	75	2.4	2.73	Not available	Negative	Negative	Positive
7	280	320	80	3.66	2.4	Lymphocytes in predominance, 10% neutrophilic granulocyte	Negative	Positive	Positive
8	140	1	0	0.12	3.69	No abnormalities	Negative	Negative	Negative

- 8 hasta
- Serum RB (+) \rightarrow %50
- Serum SAT (+) \rightarrow %50
- BOS kültür (+) \rightarrow %0
- BOS NGS (+) \rightarrow %100

WBC white blood cell, MNL mononuclear leucocyte, RBPT Rose Bengal Plate Test, STA standard agglutination test

➤ ***B. canis* infeksiyonunu nasıl teşhis edebilirim?**

- Kültür ve identifikasyon
- Moleküler yöntemler
- *B. canis* antijenlerinin kullanıldığı serolojik testler
 - Hızlı lam aglütinasyon testi (LAT / RSAT) → D-Tec CB
 - 2-merkaptoetanol ile hızlı lam aglütinasyon testi (2ME-LAT / 2ME-RSAT)
 - Modifiye plak aglütinasyon testi (MAT)
 - iELISA

> Jpn J Infect Dis. 2011;64(6):516-9.

A serological diagnostic survey for *Brucella canis* infection in Turkish patients with Brucellosis-like symptoms

Murat Sayan¹, Sevil Erdenlig, Judy Stack, Selcuk Kilic, Huseyin Guducuoglu, Yavuz Aksoy, Ayhan Baklan, Nilay Etiler

- 1746 hasta
- RSAT (+) → %8,9
- 2ME-RSAT (+) → %3,7
- MAT (+) → %3,8

Abstract

The incidence of *Brucella canis* infection was investigated in 1746 patients with Brucellosis-like symptoms and compared with the results of a standardized serological test for the smooth *Brucella* strains (*abortus*, *melitensis*, and *suis*) were screened for evidence of *B. canis* infection using the rapid slide agglutination test (RSAT), the microagglutination test (MAT), and the 2-mercaptoethanol RSAT test (2ME-RSAT). Of the samples tested, 157 (8.9%), 68 (3.8%), and 66 (3.7%) were positive for *B. canis*, as determined by RSAT, MAT, and 2ME-RSAT, respectively. The diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of RSAT were 100%, 94.6%, 42%, and 100%, respectively, and of MAT were 100%, 99.9%, 97%, and 100%, respectively. We

Turkey

symptoms
al test for

Bruselloz Tanısı Alan Hastalarda *Brucella canis* Koinfeksiyonları

Brucella canis Coinfections in Patients With Brucellosis

Figen Sangül¹, Sevil Erdenliğ-Gürbilek², Murat Sayan^{3,4}, Süda Tekin⁵, Hüseyin Güdücüoğlu⁶, Oktay Keskin²

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye

⁴Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

⁵Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Yöntem

Türkiye
loz tan
rum ör
edilen
2-merk
plak aglutinasyon testi (MAT) ile aynı zamanda

- 566 hasta
- RSAT (+) → %25
- 2ME-RSAT (+) → %8,7
- MAT (+) → %9,7

Bulgular: Test edilen örneklerden 142 (%25)'si LAT, 49 (%8.7)'u 2ME-LAT ile *B. canis* seropozitif olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$). MAT ile örneklerin 55 (%9.7)'i pozitif olarak saptandı. 2ME-LAT ve MAT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

* Sayan M, Erdenlig S, Stack J, et al. A serological diagnostic survey for *Brucella canis* infection in Turkish patients with Brucellosis-like symptoms. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(6):516-519.

* Sangül F, Gürbilek-Erdenliğ S, Sayan M, Tekin S, Güdücüoğlu H, Keskin O. [Brucella canis coinfections in patients with brucellosis]. *Klimik Derg.* 2018; 31(3): 214-7. Turkish.

First Case Infection

Eva Kolwijck,¹ Suzan Marjan J. van Apeldoorn,¹ Michelle M. W. P. S. de Boer,¹ and Laetitia M. Korthagen

Emerging Microbes & Infections
2023, VOL. 12, 2249126 (27 pages)
<https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2249126>

REVIEW ARTICLE

The emergence of *Brucella canis* as a public health threat in Europe: what we know and what we need to learn

Vitomir Djokic^a, Luca Freddi^a, Fabrizio de Massis^b, Elina Lahti^c, Marielle H. van den Esker^d, Adrian Whatmore^e, Anna Haughey^e, Ana Cristina Ferreira^f, Giuliano Garofolo^b, Falk Melzer^g, Flavio Sacchini^b, Ad Koets^d, Stephen Wyllie^e, Alain Fontbonne^h, Guillaume Girault^a, Acacia Ferreira Vicente^a, John McGiven^e and Claire Ponsart^a

Case Reports > Rev

[*Brucella canis* in Argentina]

[Article in Spanish]

Valeria Manias¹, Alicia Nagel, Analía Mollerach, María A Mendosa, Hugo Freyre, Abel Gómez, Elisa Ferrara, Carlos Vay, Emilce de Los A Méndez

Brucella canis peritonitis



OPEN ACCESS



Read this article

2023. Online ahead of print.

Caused by *Brucella Canis*: A Case Report and Literature Review

Masaki Ishihara^{1,2}, Satoshi Abe², Koichi Imaoka³, Tomonori Nakagawa^{2,4}, Katsuhiko Kadota^{2,5}, Hiroaki Oguro^{2,6}, Hideto Nakajima¹, Shuhei Yamaguchi^{2,7}, Atsushi Nagai²

* Kolwijck E, Lutgens SPM, Visser Vxn, et al. First Case of Human *Brucella canis* Infection in the Netherlands. Clin Infect Dis. 2022;75(12):2250-2252.

* Javeri H, Jamieson S, Sehgal R, Cadena J. *Brucella canis* peritonitis. Infection. 2014;42(1):195-197.

* Ishihara M, Abe S, Imaoka K, et al. Meningoencephalomyelitis Caused by *Brucella Canis*: A Case Report and Literature Review. Intern Med. Published online November 6, 2023.

TEDAVİ

- **Doksisiklin 2x100 mg + Streptomisin 1 g im (14-21 gün)**
(6 hafta) + **Gentamisin 5 mg/kg (5-10gün)**
- **Doksisiklin 2x100 mg + Rifampisin 1x15 mg/kg (600-900 mg) --» 6 hafta**
- * **Doksisiklin + Aminoglikozid** tedavisi **'Altın Standart'**
 - Tedavi başarısı yüksek, nüks oranı düşük
 - Streptomisin'in bazı bölgelerde temini zor
 - Nefrotoksisite/ototoksisite !
 - Rifampisinli kombinasyon; uygun maliyetli ve kullanımı kolay

➤ Alternatif Ajanlar

→ Siprofloksasin 2 x 500 mg tb

→ Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SXT) tb, 8-10 mg/kg

- Gebe (<36 hafta, folik asit takviyesi ile)
- 8 yaşından küçük çocuklarda
- Doksisisiklin ile kombinasyonlarda daha başarılı sonuçlar

→ Seftriakson 1x2 gr

- *In vitro* etkinliği değişken
- Tetrasiklinin kontrendike olduğu veya TMP-SMX tedavisinin başarısız olduğu durumlarda
- Gebelerde alternatif

* Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:22.

* Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med 2007; 4:e317.

➤ Bruselloz tanılı gebe hastayı nasıl tedavi etmeliyim?

- **Rifampisin + TMP-SXT**

<36 hafta → Rifampisin + TMP-SXT + **Folik asit**

36. hafta - doğum → **Rifampisin**

Doğum sonrası → **Standart rejim**

Emzirmeye ara verilmeli !

6 haftaya tamamlanmalı

- **Rifampisin + Seftriakson (ilk ve 3.trimesterde)**

* 146 hasta (retrospektif çalışma, olgu serileri), gebelik komplikasyon oranı seftriakson içeren ve TMP-SXT içeren rejimler arasında benzer bulunmuş (%43 vs. % 35.8, p=0.375).

➤ Spondilit

→ Doksisisiklin + Rifampisin (en az 12 hafta) + Gentamisin (7-21 gün) / Streptomisin (14-21 gün)

➤ Endokardit

- Cerrahi + Antibiyoterapi

→ 308 hasta, sadece medikal tedavi → artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (%33 vs. %7).

→ Tek başına antibiyoterapi, **doğal kapakta; destrüksiyon, abse yada yetmezlik bulgusu yoksa** denenebilir.

→ Doksisisiklin + Rifampisin (**3x300 mg**) (en az 12 hafta) + Gentamisin / Streptomisin (>3-4 hafta)

* 273 hasta, **Aminoglikozid kullanımı ölüm riskini azaltan bağımsız risk faktörü ! (%8,1 vs. %14,9)**

* Yan etki, aminoglikozid kullananlarda yüksek (%7,8 vs. %0,7)

* Alp E, Doganay M. Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. Int J Infect Dis 2008; 12:573.

* Keshtkar-Jahromi M, Razavi SM, Gholamin S, et al. Medical versus medical and surgical treatment for brucella endocarditis. Ann Thorac Surg 2012; 94:2141.

* Bosilkovski M, Keramat F, Arapović J. The current therapeutical strategies in human brucellosis. Infection 2021; 49:823.

➤ **Nörobruselloz**

→ Doksisiklin + Rifampisin (3 ay - >6 ay) + Seftriakson (4 gram, 4-6 hafta)

* **Seftriakson > TMP-SXT**

→ 215 hasta, seftriakson grubunda yanıtızsılık ve relaps daha düşük (%3.6 vs. %14.3)

* Rutin olarak **steroid tedavisi önerilmez** ancak; papil ödem, myelopati, polinöropati ve kranial sinir tutulumlarında önerilmektedir.

➤ **Relaps**

- Fokal bir infeksiyon odağı
- Direnç nadir ancak duyarlılık çalışılmalı
- **2. ya da 3. relaps'da tedavi rejim değişikliği**

* Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:1523.

* Bosilkovski M, Keramat F, Arapović J. The current therapeutical strategies in human brucellosis. Infection 2021; 49:823..

➤ **RB 5 I Aşı suşu**

- Brucella RB5 I, süte geçebilen ve sütü pastörizasyon olmadan içen insanlarda infeksiyona neden olabilen, canlı zayıflatılmış bir sığır aşısıdır.
- **Rifampisine karşı dirençlidir !!!**
- **Penisiline in-vitro direnç !**
- **Serolojik testler ile tanımlanmaz !!**
- **Doksisiklin + TMP-SXT**
- **Ülkemizde *B.abortus* S19 ve *B.melitensis* Rev-I aşıları uygulanmakta.**

* Centers for Disease Control and Prevention. Third Case of Rifampin/Penicillin-Resistant Strain of RB51 Brucella from Consuming Raw Milk. <https://emergency.cdc.gov/han/han00417.asp>

* Negron ME, Kharod GA, Bower WA, et al. Notes from the field: Human Brucella abortus RB51 infections caused by consumption of unpasteurized domestic dairy products—United States, 2017–2019. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2019; 68:185.

BRIEF REPORTS

An Adolescent With Neurobrucellosis Caused by *Brucella abortus* Cattle Vaccine Strain RB51

Sarmiento Clemente, Adriana MD^{*}; Amerson-Brown, Megan H. PhD[†]; Foster, Catherine E. MD^{*}

[Author Information](#) 

The Pediatric Infectious Disease Journal 40(9):p e353-e355, September 2021. | DOI:
10.1097/INF.00000000000003200

Abstract

We present the case of an 18-year-old female with a 1-month history of fever, headache, and double vision, whose examination revealed papilledema and cranial nerve VI palsy. Blood cultures grew *Brucella abortus* cattle vaccine strain RB51, which is inherently resistant to rifampin. We discuss the management of the first known case of neurobrucellosis by this strain.

* Sarmiento Clemente A, Amerson-Brown MH, Foster CE. An Adolescent With Neurobrucellosis Caused by *Brucella abortus* Cattle Vaccine Strain RB51. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(9):e353-e355.

TAKİP

- Tedavi yanıtı; **serolojik yanıt geç alındığı** için **klinikle** değerlendirilmelidir.
- Serolojik testlerle aktif ve inaktif infeksiyon ayrımı net olarak yapılamayabilmektedir.
 - » **Yüksek IgG** düzeyleri tedavi olmuş, klinik belirtisi olmayan kişilerde; yıllarca sebat edebilmektedir.
 - » Aynı zamanda; serolojik testlerin negatifliği, sebat eden brucella infeksiyonunu kesin olarak dışlayamamaktadır.
- Moleküler yöntemler ?

KORUNMA

- İnsanlarda brusellozun önlenmesi; **evcil hayvanlarda brusellozun kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır.**
- Çiğ yada pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı önlenmeli, **pastörizasyon ya da kaynatma** yöntemi uygulanmalıdır.
- Peynirlerin salamura yapılarak üzerlerine yapılış tarihleri belirtilmeli, hastalığın epidemik olduğu yerlerde **tulum ve kaşar peyniri** kullanımı önerilmeli.

- Temas yoluyla bulaşını engellemek için; veterinerlerin, mezbahane işçilerinin ve kasapların hayvanın artıkları ile temas etmemeleri ve eldiven kullanmaları önerilmelidir.
- Hayvanlarda ve inek sütünde hastalık araştırılmalı, infekte hayvanlar ayrılmalıdır. Endemik bölgedeki **koyunlar** (*B. melitensis* Rev-1) ve **sığırlar** (*B. abortus* S19 ve RB-51) **aşılmalıdır.**
- Bruselloz tanılı kişi, tedavisi tamamlanana kadar **korunmasız cinsel ilişkiye girmemelidir.**
- Laktasyon döneminde ise de tedavi sonlanana kadar **emzirmemesi** önerilmektedir.
- İndeks vakanın **ev üyeleri** de **tanı anında ve 6. ile 12. haftalarda** bruselloz açısından klinik ve serolojik olarak değerlendirilmelidir.

➤ **Sağlık çalışanları hangi durumlarda Bruselloz için profilaksi almalıdır?**

➤ **Klinik Maruziyet**

- Potansiyel olarak yüksek konsantrasyonda Brucella bakterisi içeren **dokular (ör; plasental dokular) ile KKE olmadan yoğun temas → Doğum sırasında**
- Ciltteki çatlaklar yoluyla **infekte kan veya vücut sıvılarıyla doğrudan temas**
- **Aerosol üreten** bir prosedürden sonra mukozal maruziyet → **N95**
 - Kardiyopulmoner resüsitasyon
 - Yüksek basıncı irrigasyon
 - Apseden gelen sıvıların dağıtılması
 - Entübasyon

* Siegel JA, et al. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

* Mesner, et al. 2007. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case.

* National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.) (2017). Brucellosis reference guide : exposures, testing and prevention.

➤ Laboratuvar Maruziyeti

- Petri kabının **koklanması**
- Materyallerin direkt olarak deri, göz, burun veya ağız ile teması
- Kültürde izole edilen *Brucella* ile ya da üretken klinik örneklerle (**amniyotik sıvı, plasenta**)
 - **Açık tezgahta çalışmak** veya **<1.5 metre yakınında bulunmak**
 - **Sınıf 2 biyogüvenlik** kabininde **KKE olmadan çalışmak**
- **Açık** ortamda *Brucella* izolatu veya üretken klinik örneklerle yapılan **aerosol oluşturan** herhangi bir işlem (**kapağı olmayan tüplerde santrifüj, vorteksleme, sonikasyon veya katalaz testi**) sırasında **laboratuvarda bulunmak** → **N95**

* National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.) (2017). Brucellosis reference guide : exposures, testing and prevention.

* Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi: Standart Tanı, Surveyans ve Laboratuvar Rehberi, 2004 [İnternet]. Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. [erişim 14 Mayıs 2022]. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1442,bhastalikedavipdf.pdf?0>

➤ Cerrahi Maruziyet

- **Aerosol üreten prosedür** sırasında ameliyathanede bulunmak ya da **prosedür sonrası ameliyathaneyi temizlemek** → **N95**

▪ Önlemler

- ✓ Çevre dokulardaki bakteri yükünü azaltmak için hastaya **antibiyotik** tedavisi başlanmalıdır.
- ✓ Cerrahi işlem sırasında aerosol üreten prosedürleri en aza indirilmeli
- ✓ Ameliyathanede bulunan tüm personel uygun KKE giymeli
- ✓ Aerosol üreten prosedür ihtimali varlığında N95 maske takılmalıdır

* Nichols M, Thompson D, Carothers JT, Klauber J, Stoddard RA, Traxler RM, Benoit TJ, Guerra MA. 2013. *Brucella abortus* exposure during an orthopedic surgical procedure—New Mexico, 2010.

* National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.) (2017). Brucellosis reference guide : exposures, testing and prevention.

➤ **Temas sonrası profilaksi**

❖ **Risk yüksek:** Doksisisiklin + Rifampisin (**3 hafta**)

→ Aşının konjuktivaya inokülasyonu halinde tek yada 2 ilaçla 6 haftalık tedavi

Profilaksi 6. aya kadar başlanabilir

6, 12, 18, 24. haftalarda serolojik takip

❖ **Risk düşük:** Gebe ya da immünsupresif bireylerde **tedavi verilebilir !**

#StopWar



TEŞEKKÜRLER