

Brusella hastalığı

Yahya KUYUCUOĞLU✉

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Brusellozis'in coğrafik dağılımı yeni odakların ortaya çıkmasıyla sürekli değişmektedir. Hastalık, dünyada özellikle hayvancılık ekonomisindeki etkilerinin yanı sıra önemli bir zoonoz olması ile de halk sağlığını tehdit etmektedir. Dünya ekonomisindeki brusellozis'e bağlı kayıpların kapsamı sadece hayvan üretimi ile ilgili değil, aynı zamanda halk sağlığı açısından da büyük önem taşımaktadır. Hayvanlarda birçok aşı kullanılmasına rağmen insanlarda henüz aşı kullanılmamaktadır. Yılda 500.000'den fazla insanda brusellozis vakası görülmektedir. Hayvanlarda brusellozis'in kontrol altına alınması ile beşeri vakalarda önemli derecede azalmalar olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Brusella, Zoonoz

...

Brucellosis

SUMMARY

The geographical distribution of brucellosis is consistently changing with new foci emerging. Beside the disease in animals have an important economic impact, the public health concern of such an important zoonosis. The worldwide economic losses due to brucellosis are extensive not only in animal production but also in human health. Although a number of vaccines are being used for animals, no pleasure vaccine against human brucellosis. Brucellosis causes more than 500 000 human infections per year worldwide. When the brucellosis is controlled in the animal, there is a significant decrease in the incidence in humans.

KEY WORDS: Brucella, Zoonosis

✉ Yahya Kuyucuoğlu, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye
Tel: 0(272) 228 13 12 • Fax: 0(272) 228 13 49 • E-mail: ykuyucuoglu@aku.edu.tr

GİRİŞ VE TARİHÇE

Brusellozis, İsa'dan önce 1600 yılları dolayında Mısır'da çıkmış olan vebalardan biri ile ilişkilendirilen çok eski bir hastalıktır. Eski mısırlıların kemikleri üzerinde yapılan son incelemeler, İsa'dan önce 750 yılları civarına dayanmaktadır ve sakroilitis ve diğer osteoartiküler lezyonlar brusellozis komplikasyonlarının kanıtı olarak gösterilmiştir.¹

Hastalık ilk olarak Marston (1859) tarafından tanımlanmış ve semptomlarının abort etkenlerine benzerliğine dikkati çekmiştir. *Brucella melitensis* ilk olarak Malta'da Davis Bruce (1887) tarafından tarafından İngiliz askerinin dalağından izole edilmiştir (Malta humması, Malta atesi). Yaklaşık olarak 18 yıl sır olarak kalan hastalık, Themistocles Zammit tarafından 1905 yılında keçi sütünden izole edilmiş ve zoonotik özelliği gösterilene kadar vektöre dayalı bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili en büyük ilerleme sağlıklı keçilerin hastalığın taşıyıcısı olabileceğinin keşfi ile olmuştur.^{2,3} Traum 1914 yılında domuzlardan *Brucella suis*'i izole etmiştir. Daha sonra Danimarkalı Veteriner L.F. Benhard Bang (1987) sığır abort basilinin (*B.abortus*) bang hastalığına yol açan ajan olabileceğini keşfetmiştir. Amerikalı araştırmacı Alice Evans süt ürünleri üzerinde patojenik bakterilerle ilgili çalışma sırasında Malta humması ve Bang hastalığı arasında ilişki olduğunu onaylamış ve David Bruce onuruna brusella cinsi olarak yeniden isimlendirmiştir. Etken 1897 yılında Bang tarafından sığırlardan izole edilmiş ve *Brucella abortus* olarak isimlendirilmiştir.

Yurdumuzda ilk brusellozis olgusu Hüsamettin Kural ve Mahmut Sabit Akalın (1915) tarafından Kuleli Askeri Hastanesi'nde tedavi edilen bir askerde tespit edilmiştir. Hayvanlarda ise laboratuvar muayenesi sonucunda ilk brusellozis olgusunu ortaya koyan Berke (1931) olmuştur.⁴ İnsanlarda Malta humması ve dalgalı humma olarak da bilinen brusellozis'e sebep olan 3 tür, enfeksiyon şiddetine göre *B.suis*, *B. melitensis* ve *B.abortus* olarak bilinmektedir. Dünyada görülen brusellozis vakalarının %90'nından fazlası *B. melitensis* tarafından oluşturulmaktadır. Geçen yüzyıl içerisinde *B. melitensis* enfeksiyonlarının kontrolünde önemli bir başarı sağlanamamıştır.⁵⁻⁹

Yapılan çalışmalar beşeri brusellozisin önlenmesine yönelik pastörizasyon işlemleri üzerine yoğunlaşmış ve 1990'ların başında brusella türlerinin yayılımı ve kontrolünde toprak temelli kavram değişmeye başlamıştır.^{4,5}

Hastalık Etkeni

Brucella türleri Gram negatif, fakültatif intraselüler kokobasil şeklinde, sporsuz, kapsülsüz ve hareketsiz bakterilerdir. *Brucella* türlerinin sınıflandırılması, besiyerlerinde üreme özellikleri ve faj duyarlılıkları gibi çeşitli tekniklerle yapılmaktadır. *Brucella* cinsi içerisinde 9 tür tanınmaktadır ve bunlardan 7'si (*B.abortus*, *B.Melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae*, *B. microti*) karasal hayvanları, 2 tür ise (*B.ceti*, *B. pennipedialis*) deniz memelilerini etkilemektedir.^{10,11} Karasal hayvanlarda hastalık oluşturan ilk 3 tür klasik brusella etkenleri olarak bilinmekte ve bu türler içinde *B. abortus* için 7, *B.melitensis*'te 3 ve *B. suis*'te 5 biovar tanımlanmıştır.⁴ *Brucella* cinsi bakteriler klasik virülens faktörlerini (kapsül, pilis, plazmid ve ekzotoksinler) kodlayan genlere sahip değildirler. *Brucella* türleri diğer bakteriyel patojenlerle kıyaslandığında konakçı persistansı veya fagositik hücrelerde çoğalması ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve brusella cinsi bakteriler ile konakçı etkileşimi hala belirsizdir.¹²

Dünyada Brusellozis ve Sosyo Ekonomik Etkileri

Brucella cinsi bakteriler hücre içi etkenler olup konakçı savunması ve kemoterapötikleri yüksek oranda direnç gösterirler. *Brucella* türlerinin inkübasyon süresi, hastalığın seyri ve tedavisi açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Brusellozis Asya, Afrika'da sahra çölünün güney kısımları, bazı Latin Amerika ülkeleri, Orta Doğu, Akdeniz ülkeleri ve Kuzey Doğu Avrupa ülkelerinde endemik olarak seyretmekte ve insidensi artarak devam etmektedir. Hastalık insan ve hayvan sağlığı üzerinde sosyo ekonomik bir etkiye sahiptir.^{5,13}

Brusellozis'in coğrafik dağılımı, yeni odakların ortaya çıkmasıyla ya da yeniden ortaya çıkarak sürekli değişmektedir. Birçok hastalık vakası, sosyo ekonomik, politik nedenler ve uluslar

arası seyahatin artmasıyla beşeri brusellozis'in epidemiyolojisi geçtiğimiz son birkaç yılda önemli ölçüde değişmiştir. Sığır brusellozis'inin (*B.abortus*) eradike edildiği ve en az 5 yıldır herhangi bir vaka raporunun bildirilmediği ülkeler; Avustralya, Kanada, Kıbrıs, Danimarka, Finlandiya, Hollanda, Yeni Zelanda, Norveç, İsveç ve İngiltere olarak bilinmektedir. Ancak Avrupa'nın Akdeniz ülkeleri, Kuzey ve Batı Afrika, Yakın Doğu ülkeleri, Hindistan Merkezi Asya, Meksika ve Güney Amerika gibi ülkeler hala brusellozisten ari değildirler. *B. melitensis*, bazı ülkelerde hiç belirlenmediği halde bazı ülkelerde küçük ruminantlardan eradike olduğu hakkında güvenilir olmayan bazı raporlar bulunmaktadır ve birçok ülkede ihbarı mecburi bir hastalıktır.¹⁵ Brusellozis'in insidensi ancak resmi raporlarla belirlenmektedir. Beşeri brusellozis'in gerçek insidensi bilinmemekle birlikte her 100.000 kişide <0.03'den >160'a kadar değişebilen hastalık insidensi öngörülmektedir.^{7,14} Dünya ekonomisindeki brusellozis'e bağlı kayıpların kapsamı sadece hayvan üretimi ile ilgili (süt veriminde azalma, atıklar, ve gebelik sorunları) değil, aynı zamanda halk sağlığı açısından da (tedavi masrafları ve verimlilik) büyük önem arz etmektedir.

Zoonotik Önemi ve Halk Sağlığı

Bilinen dokuz brusella türünden beşi insanları enfekte edebilmektedir. İnsanlar için en patojen ve invazif olanı *B. melitensis*'tir. Bu türü zoonotik özelliğine göre *B.suis*, *B.abortus* ve *B. canis* takip etmektedir.¹⁶Deniz canlılarından izole edilen *B.ceti* 'nin zoonoz olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir.^{17,18} Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından *B. melitensis*, *B.suis* ve *B. abortus* türlerinin potansiyel biyolojik silah olarak listelenmesinde, bu 3 türün yüksek enfekte etme özelliğine bağlı olarak kolaylıkla hava yolu ile alınabilmesi ve ilk belirtilerinin İnfluenza (grip) ile benzerlik göstermesi önemli kriterlerdir.¹⁹

İnsanlarda görülen brusellozis vakalarının neredeyse hepsi direkt temas veya indirekt yollarla oluşmaktadır. İnsanlarda görülen brusellozis vakalarının insidensini azaltmanın tek yolu koruyucu veteriner hekimlik ile mümkündür. İnsanlarda brusellozisin belirtileri iyi bilinmekle birlikte pek çok hastalık

sendromuyla benzerlik gösterdiğinden teşhiste güçlükler görülebilir. Brusellozis akut veya kronik özellikte bir multi sistem hastalığıdır. Hastalıkta, yüksek ateş, üşüme, titreme, terleme, baş ağrısı, halsizlik, eklem ağrısı, kas ağrısı, kilo kaybı, dalak büyümesi, lenf düğümlerinde büyüme görülebilir. Ateş, hastalık vakalarının %90'ında görülebilir.^{5,16} Brusellozis semptomları genellikle sebebi belli olmayan ateştir ve diğer enterik ateş, malarya, tüberküloz, kolesistitis, tromboflebitis, mantar enfeksiyonları, otoimmün hastalıklar ve tümörle karıştırılabilir.²⁰ Brusellaların direkt insandan insana yayılımı nadirdir. Ayrıca emziren annelerden enfeksiyonun yavruya geçtiği ve seksüel bulaşma da rapor edilmiştir.^{21,22} *B.abortus* ve *B. melitensis* memede kolonize olur ve süt ile atılır. Hastalık kaynağı genellikle süt ve ürünleri (%80 ve üzeri)'dir. Keçi sütü başta olmak üzere çiğ süttten yapılan taze peynirler insanlar için önemli bir bulaşma kaynağıdır.²³ Bazı spesifik çalışma grupları yüksek risk grubundadır. Bunlar, veteriner hekimler, hayvan bakıcıları ve yetiştiriciler, çobanlar ve et paketleme işçileridir.²⁴ İnsanlar için diğer bir bulaşma kaynağı da sığır, koyun ve keçilere uygulanan brucella aşılardır. Aşıların laktasyondan ve gebelikten önce uygulanması ile aşı suşlarının sütle insanlara bulaşması önlenmektedir.⁴ *B. abortus* S19 ve *B. melitensis* REV 1 aşı suşları insanlara yanlışlıkla inokule edildiğinde veya yeni aşılanmış hayvanların sütleri brusellozis'e sebep olabilir. Bununla birlikte büyük sütçü işletmelerde *B.melitensis* enfeksiyonu ile ilgili pek çok rapor vardır ve insanlarda görülen vakalar bu enfeksiyonla ilgili önemli bir kanıt oluşturmaktadır.

Hayvanlarda Brusellozis

Sığır, koyun, keçi, domuz ve deve gibi evcil hayvanlarda en sık görülen klinik belirti yavru atmadır.^{4,5,16} Sığırlar genellikle *B.abortus* ile enfekte olurlar. Aynı zamanda sığırlar, enfekte keçi, koyun ve domuzlarla aynı merayı paylaştıklarında geçici olarak *B. suis* ve daha yaygın olarak ta *B. melitensis* ile enfekte olurlar. *B. suis* ve *B. melitensis* inek sütü ile taşınmaktadır ve halk sağlığını tehdit eden ciddi bir problemdir.^{16,25,26} Yavru atıkları genellikle gebeliğin ikinci yarısında plasenta retensiyonu ve metritis ile birlikte görülür ve enfekte ineklerde süt üretiminde %25'e varan azalmalar görülür.¹⁶

Enfekte hayvanların %80'inde *Brucella*, meme lenf nodüllerinde ve meme bezlerinde lokalize olur ve yaşam boyunca süt ile etken dışarı atılır. Enfekte hayvanlar bir kez abort yaparlar ve takip eden gebeliklerde normal buzağılama görülür.²⁷

Keçilerde klasik *Brucella* etkeni *B. melitensis*'tir. Sığırlarda olduğu gibi keçilerde de brusellozis geç abort, ölü doğum, fertilité azalması ve süt üretiminde azalmayla karakterizedir.²⁸ Koyun brusellozis'i klasik bruselloz ve koç epididimitisi olarak ayrılabilir. Koçların epididimitisi zoonotik olmayan *B. ovis* tarafından oluşturulurken, klasik bruselloza *B. melitensis* yol açar. Domuzlarda yavru atma ile birlikte, orşit, topallık vücudun arka kısımlarında paraliz ve spondilitis, metritis ve apseler oluşmaktadır.²⁹ Develer enfekte koyun, keçi, ve sığırlarla aynı merada otlatıldıklarında *B. abortus* ve *B. melitensis* ile enfekte olabilirler. Enfekte develerinsütleri de enfeksiyon kaynağıdır. Orta Doğu'da bu enfeksiyona gereken önem verilmemektedir.³⁰ Köpeklerde *B. canis* ile doğal yolla enfekte olabilen tek hayvan türü olarak bilinmektedir. Laboratuvar kazaları ve ve enfekte köpekler aracılığıyla insanlarda da görülmesi, *B. canis*'in halk sağlığı açısından önemini ortaya koymaktadır.^{4,31-34} Ancak köpeklerde görülen sporadik brusellozis vakalarının *B. abortus*, *B. suis* ve *B. melitensis* ile de ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.¹⁶ *B. canis* ile enfekte köpeklerde gebeliğin son üçünde abort, infertilite, oküler bozukluklar, kas ve iskelet sistemi bozuklukları ve deri lezyonları görülebilir.³⁵ Atlarda cidago ve sırt yaralarından *B. abortus* ve ender olarak da *B. suis* izole edilmiştir.⁴ Uçan ve ark.³⁶ Atlardan alınan serum örneklerinde serolojik testlerle negatif sonuç alındığını rapor etmişlerdir.

Teşhis

İnsanlarda brusellozis'in klinik görünümü farklılık gösterir ve bu durum klinik teşhisi zorlaştırır. Bazı endemilerde sebebi belli olmayan ateş vakalarının brucellaya bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle teşhisin laboratuvar testleriyle onaylanması gerekir. İnsanlarda doğru ve hızlı teşhis oldukça önemlidir, çünkü geçikme ya da yanlış teşhis genellikle tedavide yanılmaya, hastalığın nüks etmesine, kronikleşmesine, fokal komplikasyonlara ve yüksek ölüm oranına yol açmaktadır.²³ Teşhis için anamnez çok önemlidir, özellikle endemik alanlardan endemik olmayan alanlara brusellozis'in taşınması ya da kontamine

süt ürünlerinin ihracatı hastalığın bulaşmasında önem taşır. Teşhis için, kan, kemik iliği, lenf düğümleri ya da serebrospinal sıvıdan *Brucella spp.* izolasyonu altın standarttır.

Süt ineklerinde brusellosis'in serolojik teşhisinde ilk olarak süt ring test yapılabilir. Hastalığın kesin teşhisi, yeni atılmış fetuslardan alınan marazi maddeler, kan, serum, süt, plesanta, sperma, vaginal sıvı, idrar ve organlardan tekniğine göre uygun olarak alınan materyallerle bakteriyolojik ve serolojik muayeneler yapılır. Hastalığın teşhisinde *Brucella* türlerinin izolasyonu hala altın standarttır. Ancak etkenin izolasyonu ve identifikasyonu her zaman her yerde mümkün olmamaktadır. *Brucella spp.* izolasyonu laboratuvar enfeksiyonları bakımından önemli bir risk oluşturur. Bu nedenle brusellosis'in laboratuvar teşhisi, genellikle seroloji üzerine dayanmaktadır. Teşhis için en az iki hafta aralıklarla üç serolojik metodun uygulanması ile birlikte, allerjik muayenelerin yapılması gerektiği rapor edilmiştir.⁴

Serolojik teşhiste ilk olarak şüpheli seruma Rose Bengal Pleyt Test (RBPT) ve Standart Aglutinasyon Testi (SAT) yapılır, daha sonra pozitif serumlara Komplement Fiksasyon Test (CFT) doğrulama testi olarak uygulanır. Bazı ülkelerde serum örneklerinde ve kanlı süt örneklerine ELISA testi uygulanırken, bazı ülkelerde süt ile yapılan ring test (MRT) kullanılmaktadır. Ayrıca brusellozis'in serolojik teşhisinde enfeksiyona karşı oluşan antikorlar ile aşya bağlı oluşan antikorların ayırt edilmesi oldukça önemlidir. İndirekt ELISA (iELISA) ve kompetitif ELISA (cELISA) yüksek oranda duyarlılığı ve spesifikliğı olan testlerdir.^{37,38} Komplement fiksasyon testi enfeksiyonun ortaya çıkarılmasında önemli bir test olarak değerini korumakta ise de, serum kalitesi, standardizasyon ve testin kompleks olması gibi bazı zorlukları vardır. Heterospesifik ve aşya bağlı antikorların SAT'ın sentivite ve spesifitesini düşürdüğü pek çok araştırıcı tarafından rapor edilmiştir. Ancak hayvanlardan ve insanlardan alınan şüpheli serumlarda SAT hala yaygın olarak kullanılmaktadır.

İnsanlarda Tedavi

Brucella türlerinin hücre içine yerleşimi, çevre koşullarına adaptasyonu ve makrofajlarda replikasyonu, tedavide başarısızlıklara ve

hastalığın nüks etmesine sebep olmaktadır.¹² Brusellozis için optimal tedavi, iki antibiyotiğin kombine edilmesiyle sağlanır, çünkü tek antibiyotik ile yapılan terapilerde yüksek nüks oranları bildirilmiştir.^{8,39,40} Brusellozisin tedavisinde rifampisin, doksisisiklin, siprofloksasin ve aminoglikozid antibiyotikler önerilmektedir. Bu antibiyotikler içerisinde doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonları daha az yan etkileriyle ve daha düşük nüks riskiyle özellikle lokal ve akut brusellozis için optimal tedavi seçeneği olarak görülmektedir.^{39,41,42} Tedavide kullanılan antibiyotikler brusellaların hücre içi çoğalmalarını engelleyemez.⁴³ Brusellozis'in tedavisinde asıl amaç, hastalığın semptomlarını ve hastanın şikayetlerini azaltarak hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından doksisisiklin ve streptomisin ile yapılan tedavilerin standart olarak kabul görmüş ve bu öneriler 2006 yılında saha uzmanları tarafından tekrar onaylanmıştır.^{44,45}

Brusellozis'in Kontrolü

Brucella cinsi bakteriler oluşturduğu halk sağlığı sorunlarının yanı sıra, özellikle gelişmekte olan ülkelerin hayvancılık ekonomisi üzerinde; gebe hayvanlarda atık, süt veriminde azalma ve infertilite gibi olumsuzluklar nedeni ile önemli etkiler oluşturmaktadır. Brusellozis'in kontrolünde, hastalığın inkübasyon periyodu, etkenin izolasyonunun her zaman yapılamaması, hayvanların seropozitif hale geçmesi için gereken süre gibi bazı teknik güçlüklerle karşılaşmaktadır. Hastalıkta diğer bir problem latent seyirdir. Koyun ve keçiler arasındaki gizli enfeksiyon oranları kesin olarak bilinmemektedir. Brucella türleri ile enfekte koçların yavrularının %5'inde enfeksiyon gizli olarak seyretmekte ve ilk doğumdan sonra koyunlar seropozitif hale geçmektedirler.^{5,46}

Hastalığın yüksek oranda görüldüğü bölgelerde brusellozis'in kontrol altına alınmasında ve eradike edilmesinde tek ve geçerli olan yol, tüm şüpheli konakların aşılması ve enfekte hayvanların kesime sevk edilmesidir. Genel olarak brusellozis'in kontrolü, test ve kesim, hijyenik önlemler ve aşılama olmak üzere üç metot ile yapılmaktadır. Bu üç metot birlikte uygulandığında çok daha etkili olduğu bilinmektedir. Serolojik olarak pozitif bulunan

hayvanların kesime sevk edilmesi hastalığın eradikasyonu için yapılması gereken zorunlu bir işlemdir.^{4,46,47} Brusellozis enfeksiyonlarında bağışıklık doğal ya da aşılama suretiyle oluşmaktadır. Ergin sığırlar bir veya iki defa yavru atarlar ve bunun sonucunda bağışıklık kazanırlar. Fakat bu hayvanlar portör olarak kalırlar. Günümüzde brusellozis'e karşı kullanılan çok sayıda aşı bulunmaktadır.⁴ Sığır brusellozis'ine karşı en sık kullanılan aşı *B. abortus* S 19 aşısıdır. Bu aşıya karşı oluşan antikörlerin koruma süresi ve dayanıklılığı aşılama yapılan hayvanın yaşına bağlıdır. Sığırlarda serolojik testler, kesim ve süpheli hayvanların aşılama birleştirildiğinde başarılı bir eradikasyon politikası uygulanmış olur.²⁷ Ayrıca koyun ve keçilerin aşılmasında attenüe edilmiş *B. melitensis* suşundan hazırlanan Rev 1 aşısı kullanılmaktadır. *B. melitensis* Rev 1 suşu insan brusellozis'i için en yüksek riski taşısa da, standart dozda konjunktivaya uygulandığında koyun ve keçi brusellozis'i için en iyi aşı olarak düşünülmektedir. Ancak Rev 1 aşısı oldukça virülettir ve gebelik süresince uygulandığında aborta sebep olmakla birlikte, aşıya bağlı oluşan antikörlerle sahada gözlenen enfeksiyonlara karşı oluşan antikörlerin ayırt edilmesinde güçlükler ortaya çıkarmaktadır.^{5,27}

Prevalans ve Sonuç

Son 20-30 yıl içerisinde dünya genelinde brusellozis'in kontrolünün başarılı olup olmadığı tartışılmaktadır. Franco,⁹ dünyadaki en yaygın zoonotik bakteri olan Brucella türlerine bağlı olarak, yıllık yarım milyondan fazla yeni vakanın ortaya çıktığını ve prevalans oranının bazı ülkelerde 100.000' lik populasyon için 10 vakayı aştığını rapor etmiştir. B sınıfı bir biyoterörist ajan olan brusellozis'e olduğundan daha az tanı konulabilmekte ve rapor edilmektedir.

Sığırlarda *B. abortus*'un kontrol ve eradikasyonunda gelişmeler vardır ve şu an bir çok ülke bu enfeksiyondan aridir. Fakat *B. melitensis*'in kontrolünün çok daha zor olduğu bilinmektedir.⁴⁶ Taleski ve ark.⁷ Makedonya'da 1980-2001 yılları arasında insan ve hayvan brusellozisinin önceki yıllar ile karşılaştırıldığında çok daha büyük oranda arttığını, test ve kesim önlemlerine rağmen, durumun yıllardır değişmediği sonucuna varmışlardır.

Uluslar arası Salgın Hastalıklar Ofisi (OIE) yıllık sağlık raporları bilgilerine göre, 19 Akdeniz ve Ortadoğu ülkesi arasında 10 yılı aşkın bir zaman periyodunda bildirilen vakaların sayısında bir artış vardır. Bu 19 ülkenin yedi tanesinde bu artış 4 kat kadar daha fazladır. Pappas ve ark.⁸ brusellozis'in eradikasyonunun birçok gelişmiş ülkede de önemsenmediği ve uluslar arası seyahatlerin yeni vakalar ile sonuçlandığını rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar 1996-2003 yılları arasında insan vakaları oranlarında dramatik bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Türkiye'de 1984 yılından beri uygulanan kontrol ve eradikasyon programı çerçevesindeki aşlama programına rağmen bazı illerimizde enfeksiyon oranı yüksektir ve bu durum ülkemiz için risktir. Yirmidört yıldır uygulanan mücadele programına rağmen enfeksiyonun yeterince kontrol altına alınamamış olmasında yeterli kaynakların sağlanamaması, çeşitli sebeplerle aşı uygulamalarındaki aksaklıklar, yetiştirici eğitimi ve bilgi eksiklikleri belli başlı sebeplerdir.⁴⁸ Ülkemizde sığır brusellozis'i ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır.⁴⁹⁻⁶⁴ Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü 1996 yılında Türkiye çapında bir sero-survey çalışması yapılmasına karar vermiş ve 1997 yılında proje başlatılmıştır. Bu proje raporuna göre, brusellozis'in prevalansı sığır popülasyonlarında %1.43, koyun popülasyonlarında %1.97 olarak; brusellozis'in sürü prevalansı ise 1313 sığır sürüsünde %11.4 ve koyun sürüsünde %15 olarak tespit edildiği rapor edilmiştir.⁴⁸

Brusellozis dünyada birçok hayvan ve insanı etkileyen zoonotik bir hastalık olarak önemini sürdürmektedir. Hastalığın eradikasyonu için alınması gereken önlemler belirli bir maliyete dayanmaktadır. Brusellozis'in kontrolünde hem ödenek yetersizliği hem de önlemlerin nasıl uygulanacağına dair politik eksiklikler birçok ülkede mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde hayvan brusellozis'inin kontrol altına alınması, insanların hastalığın riskleri hakkında eğitilmesi için gerekli alt yapının oluşturulmasına bağlıdır. Hayvanlarda brusellozis'in kontrol altına alınması insan brusellozis'inin insidensinde de önemli bir azalmaya sebep olacaktır. Gelişmiş ülkelerde sığır brusellozis'inin kontrolünde elde edilen başarılar, dolayısıyla insan brusellozis'inde görülen azalmalar ancak sektörlerarası işbirliği ile sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. **Pappas G, Papadimitriou P** (2000) Challenges in *Brucella* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 30 (Suppl. 1): 29-31.
2. **Wyatt HV** (2005) How Themistocles Zammit found Malta Fever (brucellosis) to be transmitted by the milk of goats. *J R Soc Med*, 98: 451-454.
3. **Sriranganathan, N, Seleem MN, Olsen SC. et al.** (2009) Genome mapping and genomics in animal-associated microbes. In: *Brucella*, Springer (Chapter 1).
4. **Aydın N, İzgür M, Diker KS, Yardımcı H, Esendal ÖM, Paracıoğlu J, Akan M** (2006) *Veteriner Mikrobiyoloji* (Bakteriyel Hastalıklar). İlke Emek Yayınları, Ankara
5. **Nicoletti P** (2010) Brucellosis: past, present and future. *Prilozi*, 31(1): 21-32.
6. **Corbel M** (1997) Brucellosis: An overview. *Emerg Inf Dis*, 3: 213-21.
7. **Taleski V, Zerva L, Kantardjiev T. et al.** (2002) An overview of the epidemiology and epizootology of brucellosis in selected countries of Central and Southeast Europe. *Vet. Microbiol*, 90: 147-155.
8. **Pappas G, Akritidis N, Tsianos E** (2005) Effective treatments in the management of brucellosis. *Expert Opin Pharmacother*. 6: 201-209.
9. **Franco M, Milder M, Gilman R. et al.** (2007) Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 7: 775-86.
10. **Vergier JM, Grimont F, Grimont PA, Grayon M** (1987) Taxonomy of the genus *Brucella*. *Ann. Inst. Pasteur Microbiol*, 138: 235-238.
11. **Scholz HC, Hubalek Z, Sedlacek. et al.** (2008) *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*, 58: 375-382.
12. **Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N** (2008) *Brucella*: A pathogen without classic virulence genes. *Vet. Microbiol*, 129: 1-14.
13. **Yurtalan S** (1999) Türkiye'de *Brucella abortus* hastalığı kontrolünün ekonomik önemi. *Pendik Vet. Mikrobiyol. Derg*, 30 (2): 35-41.
14. **Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV** (2006b) The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect. Dis*, 6: 91-99.
15. **Robinson A** (2003) Guidelines for coordinated human and animal brucellosis surveillance In FAO ANIMAL PRODUCTION AND HEALTH PAPER 156.

16. **Acha NP, Szyfres B** (2003) Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals, third ed., vol. 1. Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC.
17. **Brew SD, Perrett, LL, Stack JA, MacMillan, AP, Staunton NJ** (1999) Human exposure to Brucella recovered from a sea mammal. *Vet. Rec.* 144: 483.
18. **McDonald WL, Jamaludin R, Mackereth G. et al.** (2006) Characterization of a Brucella sp. strain as a marine-mammal type despite isolation from a patient with spinal osteomyelitis in New Zealand. *J. Clin. Microbiol.* 44: 4363–4370.
19. **Chain PS, Comerci DJ, Tolmasky ME, Larimer FW, Malfatti SA, Vergez LM, Aguero F, Land ML, Ugalde RA, Garcia E** (2005) Whole-genome analyses of speciation events in pathogenic Brucellae. *Infect. Immun.* 73: 8353–8361.
20. **Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS** (2007) Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J. Med. Microbiol.* 25: 188–202.
21. **Arroyo Carrera I, Lopez Rodriguez MJ, Sapina A.M, Lopez Lafuente A, Sacristan AR** (2006) Probable transmission of brucellosis by breast milk. *J Trop Pediatr.* 52: 380–381.
22. **Kato Y, Masuda G, Itoda I, Imamura A, Ajisawa A, Negishi M** (2007) Brucellosis in a returned traveler and his wife: probable person-to-person transmission of Brucella melitensis. *J Travel Med.* 14: 343–345.
23. **Dahouk S., Neubauer H, Hensel A, Schoneberg I, Nockler K, Alpers K, Merzenich H, Stark K, Jansen A** (2007) Changing epidemiology of human brucellosis, Germany, 1962–2005. *Emerg Infect Dis.* 13: 1895–1900.
24. **Tabak F, Hakko E, Mete B, Ozaras R, Mert A, Ozturk R** (2008) Is family screening necessary in brucellosis? *Infection.* 36: 575–577.
25. **Ewalt DR, Payeur JB, Rhyon JC, Geer PL** (1997) Brucella suis biovar 1 in naturally infected cattle: a bacteriological, serological, and histological study. *J Vet Diagn Invest.* 9: 417–420.
26. **Kahler SC** (2000) Brucella melitensis infection discovered in cattle for first time, goats also infected. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 648.
27. **Morgan WJ** (1969) Brucellosis in animals: diagnosis and control. *Proc R Soc Med.* 62: 1050–1052.
28. **Lilenbaum W, de Souza GN, Ristow P, Moreira MC, Fraguas S, Cardoso Vda S, Oelemann WM** (2007) A serological study on Brucella abortus, caprine arthritis-encephalitis virus and Leptospira in dairy goats in Rio de Janeiro. *Braz Vet J* 173: 408–412.
29. **Glynn MK, Lynn TV** (2008) Brucellosis. *J Am Vet Med Assoc.* 233: 900–908.
30. **Musa MT, Eisa MZ, El Sanousi EM, Abdel Wahab MB, Perrett L** (2008) Brucellosis in camels (Camelus dromedarius) in Darfur, Western Sudan. *J Comp Pathol.* 138: 151–155.
31. **Diker KS, Aydın N, Erdeğer J, Özyurt M** (1987) A serologic survey of dogs for Brucella canis and Brucella abortus and evaluation of mercaptoethanol microagglutination test. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 34: 268–277.
32. **Yılmaz B, Gümüşsoy KS** (2010) Kayseri İlinde köpeklerde Brucella canis enfeksiyonunun serolojik olarak araştırılması. *Sağlık Bil. Derg. (J Health Sci.)* 19(1): 12-18.
33. **Öncel T, Akan M, Sareyyupoğlu B, Tel OY, Çiftçi A** (2005) Seroprevalence of Brucella canis Infection of Dogs in Two Provinces in Turkey. *Türk J Vet Anim Sci.* 29: 779–783.
34. **Köylü Ö, Aras Z, Uçan US** (2009) Konya İlinde risk altında bulunan insanlarda *Brusella canis* enfeksiyonu Seroprevalansı. *İnfeksiyon Derg. (Turkish J Infect.)*, 23 (2): 73-77.
35. **Wanke MM** (2004) Canine brucellosis. *Anim. Reprod. Sci.* 82–83: 195–207.
36. **Uçan US, Güler L, Erganiş O, Ok Ü, Kuyucuoğlu Y, Gündüz K, Durgut R, Ataman MB, Civelek T** (1999) Atlarda Brusellozis Üzerine Karşılaştırmalı Serolojik Bir Çalışma. *Veterinarium*, 10(1): 20-24.
37. **Saegerman C, De Waele L, Gilson D, Godfroid J, Thiange P, Michel P. et al.** (2004) Evaluation of three serum i-ELISAs using monoclonal antibodies and protein G as peroxidase onjugate for the diagnosis of bovine brucellosis. *Vet Microbiol.* 100: 91–105.
38. **Weynants V, Gilson D, Cloeckert A, Denoel PA, Tibor A, Thiange P. et al.** (1996) Characterization of a monoclonal antibody specific for Brucella smooth lipopolysaccharide and development of a competitive enzyme-linked immunosorbent assay to improve the serological diagnosis of brucellosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 3: 309–14.
39. **Seleem MN, Jain N, Pothayee N, Ranjan A, Riffle JS, Sriranganathan N** (2009) Targeting Brucella melitensis with polymeric nanoparticles containing streptomycin and doxycycline. *FEMS Microbiol Lett* 294: 24–31.
40. **Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A** (1997) Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs.* 53: 245–256.

41. **Ersoy Y, Sonmez E, Tevfik MR, But AD** (2005) Comparison of three different combination therapies in the treatment of human brucellosis. *Trop Doct* 35, 210–212.
42. **Alp E, Koc RK, Durak AC, Yildiz O, Aygen B, Sumerkan B, Doganay M** (2006) Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis [SRCTN31053647]. *BMC Infect. Dis.*, 6: 72.
43. **Shasha B, Lang R, Rubinstein E** (1994) Efficacy of combinations of doxycycline and rifampicin in the therapy of experimental Mouse brucellosis. *J Antimicrob Chemother*, 33: 545–551.
44. **Food and Agriculture Organization (FAO) World Health Organization (WHO)**. (1986) Expert committee on brucellosis (sixth report). WHO technical report series, no 740. Geneva: World Health Organization: p. 56–7.
45. **Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME. et al.** (2007) Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*, 4: 317.
46. **Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N** (2010) Brucellosis: A re-emerging zoonosis *Vet Microbiol*, 140: 392–398.
47. **Briones G, Inon de Iannino N, Roset M, Vigliocco A, Paulo PS, Ugalde RA** (2001) Brucella abortus cyclic beta-1,2-glucan mutants have reduced virulence in mice and are defective in intracellular replication in HeLa cells. *Infect Immun*, 69: 4528– 535.
48. **İyisan AS, Akmaz Ö, Düzgün SG Ersoy Y, Eskiizmirliler S, Güler L. et al.** (2000) Türkiye’de sığır ve koyunlarda brucellosis’in seroepidemiolojisi. *Pendik Vet. Mikrobiyoloji Derg*, 31 (1): 21-75.
49. **Aydın N, Bisping W, Akay Ö, İzgür M** (1987) Türkiye’de sığır brucellosis’inin insidensi ve deneysel olarak farklı aşuların immunojitenin tayini üzerine araştırmalar. *AÜ Vet Fak Derg* 34(2): 224-240.
50. **Demirözü K, Çelik M, İyisan, AS** (1994) Kars ilinde brucellosis hastalığının sero-epidemiolojisi. I. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi. 48. 27-29 Eylül. Ankara.
51. **Demirözü K, Çelik M, İyisan AS, Özdemir Ü, Erdenliğ S** (1996) Trakya bölgesinde brucellosis’in sero-epidemiolojisi. *Pendik Vet Mikrobiyoloji Derg*, 27(1): 79-100.
52. **Erdeğer J, Yardımcı H, Esendal ÖM, İzgür M** (1998) Sığır ve koyun brucellosis’inin teşhisinde alternatif yöntemler. *Pendik Vet. Mikrobiyoloji Derg*, 29 (1-2): 105-114.
53. **Güllüce M, Leloğlu N** (1993) Kars ve çevresinde, sığır serumlarında Brucella antikorlarının araştırılması için ELISA ve diğer metodların karşılaştırılması. *Vet. Hek. Dern. Derg.*, 64 (4): 27-34.
54. **İlhan Z, Keskin O, Sareyyüpoğlu B, Kökçü L, Akan M** (1999) Bir Sığırcılık İşletmesinde *Brucella abortus* Epidemisi. *Ankara Üniv Vet. Fak. Derg.*, 46: 257-262.
55. **Şeyda T, Aydın F, Genç D, Güler MA, Baz E** (1997) Sığır serumlarında mikroaglutinasyon testi (MAT) ile brucella antikorlarının araştırılması. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg*, 3 (1): 7-11.
56. **Yardımcı H, Esendal ÖM, Aydın N** (1996) Sığır brucellosis’inin serum agglutinasyon, komplement fiksasyon ve immunocomb testleriyle teşhisi. *Etlik Vet. Mikrobiyoloji Derg*. 8(3): 24-32.
57. **Keskin O, Tel OY** (2003) Sığır sütlerinde ELISA ile brucellosis prevalansının saptanması. *Vet. Hek. Mik. Derg*, 3(1-2): 31-34.
58. **Otlu S, Sahin M, Atabay HI, Unver A.** (2008) Serological investigations of brucellosis in Cattle, farmers and veterinarians in the Kars District of Turkey. *Acta Vet (Brno)* 77:117–21.
59. **Yardımcı H, Esendal ÖM, Aydın N** (1996) Sığır brucellosis’inin serum agglutinasyon, komplement fiksasyon ve immunocomb testleriyle teşhisi. *Etlik Vet. Mikrobiyoloji Derg*. 8(3): 24-32.
60. **Kaya O, Leloğlu N, Kırkan Ş** (1998) Aydın bölgesinde sığır brucellosis’inin serolojik testlerle belirlenmesi. *Bornova Vet. Kont. Araşt. Enst. Derg.*, 23(37): 103-108.
61. **Kuyucuoğlu Y, Dakman A, Uçar M** (2002) Afyon bölgesinde sığır brucellosis’inin serolojik testlerle araştırılması. *Vet Hek Mikrobiol Derg*, 2(1): 11-13.
63. **İzgür M, Akay Ö, Arda M, Erdeğer J** (1993) Sığır brucellosis’inin teşhisinde EDTA ve 56 C’de aglutinasyon testlerinin kullanılması. *A Ü Vet. Fak. Derg.*, 39(1-2): 191-200.
64. **Kenar B** (2000) A study on the sero epidemiology of the bovine brucellosis in the middle and Eastern Black Sea coast provinces. *Pendik Vet Mikrobiyol Derg*, 31 (2): 57-59.