

Genel Oturum 6 sunuları

ZOONOTİK İNFEKSİYONLAR

Yönetenler: Mehmet BAKIR, Nazif ELALDI

- Komplike bruselloz
Mustafa Kemal ÇELEN
- Leptospiroz
Mustafa SÜNBÜL
- Tularemi
Ayşe WILLKE
- Kırım-Kongo hemorajik ateşi
Mehmet BAKIR, Nazif ELALDI

KOMPLİKE BRUSELLOZ

Mustafa Kemal ÇELEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR
mkcelen@hotmail.com

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü yıllık yeni bruselloz olgu sayını 500,000 olarak bildirmektedir. Bruselloz, Akdeniz ülkelerinde ve Türkiye’de endemik olarak görülen bir hastalıktır.

Bu hastalık insanlarda çoğunlukla değişken bir ateş, hastalığın seyrine göre fizik muayene bulguları ve çeşitli komplikasyonlarla seyretmektedir. Bruselloz endemik bölgelerde bir çok klinik form veya başka hastalıkları taklit eder şekilde görülebilmektedir. Bruselloz çok farklı klinik formlarda; akut, subakut, lokalize tutulum, subklinik ve kronik hastalık şeklinde görülebilmektedir. Bruselloz bir çok sistemi tutan bir hastalıktır. Yapılan bir çok çalışmada; gastrointestinal, kardiovasküler, genitoüriner, hematolojik, nörolojik, osteoartiküler, solunum sistemi, deri ve göz tutulumu ile komplike olgular bildirilmiştir.

Brusellozda antibiyotik tedavisindeki amaç; semptomların azaltılması, komplikasyonların engellenmesi ve relapsların önlenmesidir. Antibiyotik tedavisi uzun süreli ve kombinasyon tedavisi şeklinde olmaktadır. Uygun antibiyotik tedavisinde ajanlardan en az birinin hücre içi penetrasyonu iyi olan ilaçlardan seçilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: bruselloz, komplikasyon, tedavi

SUMMARY

Complicated Brucellosis

The World Health Organization estimates the number of new cases of brucellosis at more than 500 000 per year in the world. Brucellosis is an endemic disease in Mediterranean countries and Turkey.

Brucellosis in humans is characterized mainly by fever with protean manifestations; the physical findings depend on the duration of illness, and the disease may be attended by various complications. Brucellosis can present various clinical forms in endemic areas and mimics several diseases. The disease may present with a broad spectrum of clinical manifestations. The disease may present as an acute, subacute or localized disease. However, chronic and subclinical infections are also common.

Brucellosis shows the involvement of many systems. Gastrointestinal, cardiovascular, genitourinary, hematopoietic, nervous, skeletal, pulmonary, cutaneous, and ocular manifestations have been reported.

The purpose of chemotherapy for brucellosis is to decrease symptoms, reduce complications, and prevent relapses. The successful treatment of brucellosis requires a prolonged chemotherapy with a combination of antibiotics. Optimal treatment regimens for brucellosis should include at least one agent with good intracellular penetration.

Keywords: brucellosis, complication, treatment

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakteriler tarafından oluşturulan, primer olarak otçul hayvanların hastalığı olup, hayvanlardan insanlara bulaşarak akut başlangıçlı yüksek ateş, splenomegali ve gece terlemesi gibi bulgularla seyretmektedir. Bu hastalık bazen sinsi başlangıçlı, romatizmal ve psikiyatrik hastalıkları taklit edebilen, atipik belirti ve bulgularla seyreden kronik hastalığa kadar değişen bir klinik yelpazeye sahiptir⁽³⁰⁾.

Hastalık Dünyanın her bölgesinde görülmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika'da hiperendemiktir. Tüm dünyada yıllık 500,000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁰⁾.

Brucella infeksiyonlarının kendine özgü, diğer infeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Bruselloz klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları ile seyreden bir infeksiyon hastalığıdır. Klinik olarak subklinik, akut, subakut ve kronik seyir gösterebilir. Hastalarda genellikle lökositoz görülmez. Olguların yaklaşık üçte birinde lökopeni görülebilir. Akut brusellozlu olguların tedavi edilmeyen bir bölümü subakut döneme geçebilir. Bu hastalarda ise en sık belirtiler yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ile ateşin ondulan bir hal almasıdır. Hastalığın ister tedavi ile ister tedavisiz iyileştikten sonra yeniden akut bir şekilde başlaması "tekrarlayan bruselloz"dur. Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra olur. Olguların % 5'inden fazlasında relaps görülür. Genellikle viral bir hastalık veya travma sonrası ortaya çıkar. Relapsın sebebi bakterilerin fagositler içinde, granülomlarda ve süpüratif odaklarda bulunmasıdır. Yüksek ateş ve daha şiddetli semptomlarla seyredebilir ve reinfeksiyondan ayrılması güçtür. Bir yıldan uzun süren olgular ise kronik olarak kabul edilir. 4 şekilde görülebilir: 1-Sinsi başlangıç, 2-Akut hastalığı takip eden relapslar, 3-Lokalize hastalık, 4-Tedaviye cevap vermeyen kalıcı hastalık. % 85 olgu asemptomatiktir. Semptomlar genellikle nonspesifiktir. Baş ağrısı, güçsüzlük, nöropsikiyatrik semptomlar (% 70 depresyon), uykusuzluk, emosyonel labilite olur. % 25-50 ateş görülür. % 50 splenomegali, % 25 hepatomegali, % 15 eklem tutulumu olur. Aglutinin titreleri yüksek, düşük veya negatif olabilir. Negatif titreler düşük IgM, blokan antikorlar, monovalan aglutinin IgG ve IgA nedeniyle olabilir. *Brucella* infeksiyonları, akut sistemik belirtilerin yanı sıra veya bunlar olmadan, özgül organ tutulumuyla da ortaya çıkabilir. Lokalize bruselloz ya da komplikasyon olarak da adlandırılan organ veya sistem tutulumları içinde kardiyovasküler ve santral sinir sistemi infeksiyonları halen tedavileri en güç olanlardır^(7,15,30).

Brusellozda en sık görülen komplikasyon kemik eklem tutulumudur. Özellikle sakroiliak eklem tutulumu sık görülmektedir. Kalça, diz, ayak bileği ve vertebra tutulumu sık görülen diğer tutulum şekilleridir. Yapılan klinik çalışmalarda kemik ve eklem tutulumu komplikasyonların

% 20-85'ini oluşturmaktadır. Eklem tutulumunun dışında bursit, tenosinovit, septik artritis, periferik artritis ve osteomyelit şeklinde görülmektedir. Lübnan'da yapılan bir çalışmada, olguların % 28'inde osteoartiküler tutulum gözlenmiş, bu olguların % 44'ünde spondilit saptanmıştır⁽²⁷⁾. Brusellozun endemik olduğu Diyarbakır bölgesinde bir çalışmada, akut bruselloz ile takip edilen olguların % 47'sinde osteoartiküler tutulum izlenmiştir⁽¹³⁾. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 120 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada da olguların % 28.3'ünde osteoartiküler bulgular izlenmiştir⁽²⁴⁾. Özellikle çocuk yaşlarda brusellozla ilişkili osteoartiküler tutulumların % 53'ü diz eklemine görülmektedir⁽²²⁾. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde spondilit özellikle yaşlı hastalarda görülen nadir bir komplikasyondur. Bu hastalar paraparezi ve parapleji ile hekime başvurabilmektedir. Tüberküloz ve kitle ön tanısı düşünülen bu hastaların ayırıcı tanısında brusellozun mutlaka irdelenmesi gerekmektedir⁽²⁸⁾.

Osteoartiküler tutulumla genetik yatkınlık ilişkisinin incelendiği çalışmalarda; HLA-B*39 geni taşıyan bireylerde osteoartiküler komplikasyon sıklığı ve şiddeti anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. HLA-B27 antijeninin osteoartiküler brusellozla olan ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada 78 bruselloz hastası ile 100 sağlıklı donör karşılaştırılmış, osteoartiküler tutulumu olan olguların % 16'sında HLA-B27 pozitif saptanırken, tüm brusellozların % 14.1'inde ve kontrol grubunun ise % 8'inde antijen pozitif saptanmıştır. Osteoartiküler tutulumu olan hasta grubunda oran diğer iki gruba göre yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir^(12,16).

Kemik sintigrafisi osteoartiküler tutulumu belirleme açısından değerli bir görüntüleme tekniğidir. Osteoartiküler tutulumu olan 197 hasta, Tc-metilen difosfonat kemik sintigrafisi yöntemiyle taranmış, olguların % 53'ünde sakroiliak eklem tutulumu gözlenmiştir. Vertebral tutulum olguların % 19'unda görülmüştür⁽⁵⁾.

Hastalığın başlangıç döneminde iştahsızlık, karın ağrısı, kusma, ishal ya da kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar siktir. *Brucella melitensis*'in yol açtığı kolit ve ileit olguları bildirilmiştir. Bruselloz nadiren kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilmektedir. Karaciğer tutulumu da osteoartiküler tutulum gibi olguların çoğunda görülmektedir. Bazı olgularda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olmadan da hepatomegali tek başına tutulumun bir göstergesi olabilmektedir^(29,30).

Nörobruselloz, hastalığın endemik olan bölgelerde nadir görülen fakat ciddi seyreden bir komplikasyonu olup bruselloz hastalarının % 2-5'ini kapsamaktadır. Bazen menenjit tek klinik belirti olduğu halde bazen hastalığın geç döneminde de ortaya çıkar. Nörolojik bulgular çok farklı klinik seyirlerde olup; menenjit, meningoensefalit, radikülit, kranial sinir tutulumu, meningomyelit, serebellar ataksi, beyin veya spinal

abse, intrakranial hipertansiyon, poliradikülönör, transvers miyelit ve Guillain-Barre sendromu şeklinde görülebilmektedir. Nörolojik bulgular hastalığın aktif döneminde veya daha sonrada ortaya çıkabilmektedir. Bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur⁽⁹⁾. Beyin omurilik sıvısında (BOS'ta) lenfosit ve protein artışı, düşük ya da normal glikoz seviyesi ile herhangi bir titrede antikor gösterilmesi tanıda yardımcı olur. Hastalarda tanı, klinik bulguların varlığı ve serolojinin kanda ve BOS'ta gösterilmesi esasına dayanmaktadır. Etkenin üretilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. BOS kültürleri olguların yarısından azında üreme gösterir. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde nörolojik defisiti olan hastaların nörobruselloz için değerlendirilmesi gerekmektedir^(23,25).

Depresyon ve zihinsel yorgunluk gibi nörolojik komplikasyonlar olguların % 2'sinde görülmektedir. BOS'ta *Brucella* titresinin pozitif saptanmasına karşın çoğunlukla bakteri üretilmemektedir. Nörobruselloz olgularının klinik gelişimleri oldukça değişken olabilmektedir. Çoğunlukla olgular kronik zeminde gelişmektedir. Laboratuvar ortamda kültür pozitifliği olmak zorunda değildir. Özellikle endemik bölgelerde erken tanı ve tedavi için olgulara şüpheyle yaklaşmak gerekmektedir (1).

Görüntüleme yöntemlerinin nörobruselloz tanısında önemli yeri olmasına rağmen görüntü yöntemlerinde elde edilen sonuçların tanısal değeri için hastanın kliniği ile uyumlu olması gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi (CT) ve MR çekimlerinde; subtalamik kanama, perivasküler damarlanma artışı, demiyelizasyon, lomber sinir kökü tutulumu, suprasellar granuloma, beyaz cevherde yaygın inflamatuvar değişiklik ve spinal kord atrofi izlenebilmektedir. Yine de her iki görüntülenme yönteminde de nörobruselloza ait bir bulgu görülmeyebilir. Yapılan bir çalışmada nörobruselloz tanısı ile izlenen hastalardan 23'üne MR, yedisine de CT çekilmesine karşın, on MR ve iki CT sonucu normal olarak değerlendirilmiştir⁽⁴⁾.

Genitoüriner sistem komplikasyonları genellikle testiküler tutulum şeklinde olmaktadır. Erkeklerde tek taraflı epididimoorşit şeklinde görülmektedir. Bölgemizde 34 bruselloz hastasının izlendiği bir çalışmada olguların % 14.7'sinde epididimoorşit saptanmıştır. Bunun yanında interstisyel nefrit, prostatit, eksüdatif glomerulonefrit ve IgA nefropatisi bildirilmiştir. Böbrek tutulumu nadir görülmektedir^(6,13,19,30).

Bruselloz birçok şekilde ve farklı organ tutulumu ile karşımıza çıkabilmektedir. Endokardit komplikasyonu olguların % 2'sinden azında görülmekle birlikte bruselloza bağlı ölümlerin yarısından sorumludur. Etkili antimikrobiyal tedavi ve infekte kapakların cerrahi girişim ile değişimi öncesi *Brucella* endokarditi fatal seyreden bir hastalıktır. Aort kapağı mitral kapağa göre daha sık tutulur. Ventriküllerde, aortada ve diğer arterlerde mikotik anevrizmalar, miyokardit ve perikardit gibi komplikasyonlar görülebilir⁽³⁰⁾.

Brusellozlu olguların yaklaşık dörtte birinde solunum

semptomları vardır. Daha çok kontamine aerosollerin inhalasyonu veya bakterilerin akciğerlere bakteriyemi ile yayılımı sonunda görülebilir. Basit bir soğuk algınlığı taklit eden tablodan bronşit, bronkopnömoni, tek ya da çoğul nodüller, akciğer absesi, miliyer lezyonlar, hiler lenfadenopati ve plevral effüzyon görülebilir⁽³⁰⁾.

Brusellozda görülen hematolojik belirtiler anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi belirtilerdir. Pansitopeni nadir görülen bir bulgudur. Bruselloz gibi kronik seyirli hastalarda hafif hipokrom ve mikrositer bir anemi görülebilir. Brusellozda anemi % 41-74 arasında değişmektedir. Brusellozda pansitopeni % 3-21 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir. Al-Eissa ve ark.⁽³⁾'ün yaptıkları çalışmada pansitopeni olan 16 brusellozlu çocuk hastanın 14'ünde histiositik hemofagositoz saptanmıştır. Akut brusellozda pansitopeninin görülebileceği unutulmamalıdır. Brusellozda görülen pansitopeni geçicidir ve uygun tedavi ile kısa sürede düzeltilmektedir. Fakat nadiren de olsa bazen bruselloz derin nötropeniyle de seyredebilmektedir^(25,26,28).

Olguların % 5'inde deri belirtileri görülebilir. Eritema nodosum, papül, raş ve ülser gibi belirtilerin yanında peteşi, purpura ve kütanoz vaskülit deri tutulumunda saptanan bulgulardır⁽³⁰⁾.

Bu sayılan komplike brusellozun dışında nadir görülen ve hatta günümüzde unutilan klinik formlar mevcuttur. Bunlardan biri 62 yaşında bir erkek hastanın 75x40 mm büyüklüğünde tespit edilen psoas absesidir. Psoas absesi nadir görülen bir komplikasyondur⁽¹⁸⁾. Subakut troidit brusellozun görülen diğer nadir komplikasyonudur. 34 yaşında bir bayan hastaya brusellar subakut troiditi tanısı konulup 8 hafta boyunca rifampisin 300 mg/gün ve doksisisiklin 200 mg/gün verilmiştir (26).

Tedavide hastanın istirahatının sağlanması, intrasellüler etkili kombine antibiyotik tedavisi ve ağrıların giderilmesi gereklidir. Antibiyotikler relapsları önlemek için uzun süreli verilmelidir. Tetrasiklin bakteriyostatik olarak bruselloz tedavisinde etkilidir. Tek başına kullanılırsa relaps önemli bir problemdir ve çocuklarda etkisi azdır. Santral sinir sistemi (SSS)'ne penetrasyonu zayıftır. Streptomisin ototoksisiteye neden olması en önemli dezavantajdır. *Brucella* suşlarında streptomisine % 10-15 direnç olabilir. İn-vitro olarak gentamisin ve kanamisin streptomisine üstün bulunmuştur. Kloramfenikol, ampisilin, sülfonamidlere düşük yanıt vardır ve relaps yüksektir. Yüksek dozda kotrimoksazol+tetrasiklin+streptomisin tedavisi relapsları önlemede etkilidir. Kotrimoksazol kronik olgularda % 40 etkilidir. Rifampisin fagositlere ve SSS'ne iyi penetrasyonu nedeniyle tetrasikline üstündür. İn-vitro olarak *Brucella*'ya % 83-85 etkilidir. Rifampisin 600-900 mg/gün dozunda; kotrimoksazol veya tetrasiklinle kombine edilerek 4-6 hafta verilebilir. Tek başına kullanıldığında hızlı direnç gelişir. Dünya Sağlık Örgütü doksisisiklin 200 mg/gün (6 hafta) ve rifampisin 600-900 mg/gün (6 hafta) tedavisini önermektedir.

8 yaşından büyük çocuklarda 3 hafta süreyle doksisisiklin (30 mg/kg/gün) ve ilk 5 gün IM gentamisin (5 mg/kg/gün) verilir. 8 yaşından küçük çocuklarda doksisisiklin yerine kotrimoksazol verilmelidir. Hamilelerde kotrimoksazol tek başına (son trimester hariç) veya rifampisin ile kombine edilerek uygulanabilir. Kinolonlar adjuvan tedavi için saklanmalıdır. Başlangıç tedavisine 10 günde yanıt alınmazsa veya klinik tablo kötüleşirse kotrimoksazol veya rifampisin tedaviye eklenebilir. Relaps olan olgularda 3'lü tedavi uygulanır. Lokalize brusellozda drenaj ile birlikte uzun süreli tedavi yapılır. Bakteriyel endokarditte kapak replasmanı ve antimikrobiyal tedavi yapılmalıdır. SSS tutulumunda kombinasyonda rifampisin bulunmalıdır. Doksisisiklin tetrasikline göre meninklere daha iyi geçer. Ayrıca menenjitte 3. kuşak sefalosporinlerle birlikte rifampisin verilebilir⁽³⁰⁾.

Brusellozda antibiyoterapi semptomları ortadan kaldırır, komplikasyonları azaltır ve nöksleri önler. *Brucella* bir çok antibiyotiğe in-vitro duyarlıdır ancak tedavide başarı, ilaçları kombinasyon halinde kullanmaya ve tedavi süresini uzun tutmaya bağlıdır. Doksisisiklin, streptomisin, rifampisin, kotrimoksazol, seftriakson, spiramisin ve gentamisin gibi antibiyotiklerin çeşitli kombinasyonlarda kullanımı bir çok çalışmada yer almıştır⁽¹⁷⁾. Kardiovasküler ve santral sinir sistemi dışında kalan fokal tutulum gösteren hastalarda abse oluşumu yoksa tedavi doksisisiklin+rifampisin şeklinde olmaktadır. Komplike bruselloz olgularında tedavi rejimi akut bruselloza göre değişkenlik göstermektedir. İkili kombinasyondan ziyade üçlü kombinasyon protokolleri farklı tedavi sürelerinde uygulanmaktadır. Lomber spondilitli 102 bruselloz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada biri üçlü diğerleri ikili olmak üzere beş farklı antibiyotik kombinasyonu uygulanmıştır. Tedavi süreleri 45 gün olan bu protokollerden üçlü kombinasyon uygulananlarda (streptomisin+ doksisisiklin+rifampisin) başarı % 100 olarak saptanırken, ikili kombinasyon uygulanan gruplardan birinde (streptomisin+ tetrasiklin) % 90, diğerinde ise (streptomisin+doksisisiklin) % 81 olarak saptanmıştır⁽⁸⁾.

Nörobrusellozun tedavisi oldukça güç olup üçlü kombinasyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Hindistanın batısında yapılan bir çalışmada 12 nörobruselloz hastasının tümüne üçlü antibiyotik tedavisi [streptomisin (14gün)+ doksisisiklin+rifampisin] 6-8 hafta boyunca uygulanmıştır⁽²⁰⁾. Onüç menenjitli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalara bir ay süresince seftriakson, doksisisiklin ve rifampisin tedavisi verildikten sonra doksisisiklin ve rifampisin tedavisi dört aya tamamlanmıştır. Onbeş nörobruselloz hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise doksisisiklin, rifampisin ve kotrimoksazol tedavisi üç ay süresince uygulanmıştır^(11,21). Beş nörobrusellozlu çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada olguların tümüne kotrimoksazol ve rifampisine ek olarak dört hastada streptomisin, bir hastada ise doksisisiklin kullanılmıştır⁽³⁾.

Sonuç olarak, bruselloz değişik klinik form ve organ tutulumları ile seyredebilmektedir. Endemik bölgelerde öntanılar içerisinde brusellozun mutlaka bulundurulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adeva-Bartolome MT, Montes-Martinez I, Castellanos-Pinedo F, Zurdo-Hernandez JM, de Castro-Garcia FJ: Neurobrucellosis: four case reports, Rev Neurol 2005;41(11):664-6.
2. Akalın Ş, Çelen MK, Geyik MF, Kökoğlu OF, Hoşoğlu S, Ayaz C: Akut brusellozlu bir vakada pansitopeni, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(1):67-9.
3. Al-Eissa YA: Clinical and therapeutic features of childhood neurobrucellosis, Scand J Infect Dis 1995;27(4):339-43.
4. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR: Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation, Am J Neuroradiol 2004;25(3):395-401.
5. Aydın M, Fuat Yapar A, Savas L, Reyhan M, Pourbagher A, Turunc TY et al: Sintigraphic findings in osteoarticular brucellosis, Nucl Med Commun 2005;26(7):639-47.
6. Aygen B, Sumerkan B, Doganay M, Sehmen E: Prostatitis and hepatitis due to *Brucella melitensis*: a case report, J Infect 1998;36(1):111-2.
7. Aygen B, Sumerkan B, Kardeş Y, Doğanay M, İnan M: Bruselloz. 183 olgunun değerlendirilmesi, Klimik Derg 1995;8(1):13-6.
8. Bayindir Y, Sonmez E, Aladag A, Buyukberber N: Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study, J Chemother 2003;15(5):466-71.
9. Bellissima P, Turturici MA: Neurobrucellosis: Clinical and therapeutic features, Infez Med 1998;6(1):25-30.
10. Black TF: Brucellosis, "Cohen J, Powderly WG (eds): Infectious Diseases, 2nd ed." kitabında s.1665-7. Mosby Elsevier, Philadelphia (2004).
11. Bodur H, Erbay A, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N: Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis, Scand J Infect Dis 2003;35(2):94-7.
12. Bravo MJ, Colmenero Jde D, Alonso A, Caballero A: HLA-B*39 allele confers susceptibility to osteoarticular complications in human brucellosis, J Rheumatol 2003;30(5):1051-3.
13. Celen MK, Hosoglu S, Geyik MF, Ayaz C, Ulug M: Complications of acute brucellosis among adults in Diyarbakir, Turkey, 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Kongre kitabı s.672, R 2021, Copenhagen (2005).
14. Çolak H, Üstün C, Geyik MF, Çelen MK, Ayaz C: Derin nötrojeni ile seyreden *Brucella* olgusu, XII. Türkiye Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.251, P02-13, Antalya (2005).
15. Dilmener M: Brusellozun klinik prezentasyonları, Klimik Derg 1990;3(1):23-5.
16. Ertem GT, Tanyel E, Tulek N, Ulkar GB, Doganci L: Osteoarticular involvement of brucellosis and HLA-B27 antigen frequency in Turkish patients, Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48(4):243-5.
17. Geyik MF, Dikici B, Kokoglu OF, Bosnak M, Celen MK, Hosoglu S, Ayaz C: Therapeutic effect of spiramycin in brucellosis, Pediatr Int

- 2003;45(1):31-4.
18. Gundes SG, Gundes H, Sarlak A, Willke A: Primary brucellar psoas abscess: presentation of a rare case of psoas abscess caused by *Brucella melitensis* without any osteoarticular involvement, *Int J Clin Pract Suppl* 2005;147:67-8.
 19. Ibrahim AI, Awad R, Shetty SD, Saad M, Bilal NE: Genito-urinary complications of brucellosis, *Br J Urol* 1988;61(4):294-8.
 20. Kochar DK, Agarwal N, Jain N, Sharma BV, Rastogi A, Meena CB: Clinical profile of neurobrucellosis-a report on 12 cases from Bikaner (north-west India), *J Assoc Physicians India* 2000;48(4):376-80.
 21. Koussa S, Tohme A, Ghayad E, Nasnas R, El Kallab K, Chemaly R: Neurobrucellosis: clinical features and therapeutic responses in 15 patients, *Rev Neurol* 2003;159(12):1148-55.
 22. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV: Childhood brucellosis-a microbiological, epidemiological and clinical study, *J Trop Pediatr* 2004;50(3):153-7.
 23. Marzo Sola ME, Calderon Giron C, Ayuso Blanco T, Uson Martin M, Marta Moreno ME, Bestue Cardiel M: Neurobrucellosis. A report of 13 cases, *Neurologia* 1995;10(9):375-9.
 24. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O, Baydar I, Ekinci E, Karaoglan I, Bekir NA: Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients, *Int J Clin Pract* 2003;57(1):20-4.
 25. Namiduru M, Karaoglan I, Yilmaz M: Guillain-Barre syndrome associated with acute neurobrucellosis, *Int J Clin Pract* 2003;57(10):919-20.
 26. Sirmatel F, Akarsu E: Olgu raporu: Subakut tiroidit ile seyreden bir brusellozis olgusu, *Mikrobiyol Bült* 2004;38(1-2):149-53.
 27. Tohme A, Zein E, El Rassi B, Koussa S, Nasnas R: Human brusellosis in Lebanon. Clinical features and therapeutic responses in 88 patients, *J Med Liban* 2004;52(3):149-55.
 28. Tur BS, Suldur N, Ataman S, Ozturk EA, Bingol A, Atay MB: Brucellar spondylitis: a rare cause of spinal cord compression, *Spinal Cord* 2004; 42(5):321-4.
 29. Uluğ M, Çelen MK, Ayaz C: *Brucella* hepatiti: bir olgu sunumu, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet kitabı s.348, P-272, Kuşadası (2004).
 30. Young EJ: *Brucella* species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Disaeses, 5th ed" kitabında s.