

Udherrefyesi (UPK) te Praktikes Klinike

Bruceloza

Data e publikimit: Dhjetor 2010

Data e rishikimit: Sipas nevojës

Grupi i punes:

Eli Foto	kryetar	QSUT
Hamide Bregu	sekretar	QSUT
Raida Petrela	anetar	QSUT
Esmeralda Bregu	anetar	QKCSA
Brikena Dedo	anetar	MSH
Rustem Prenika	anetar	ISKSH

PASQYRA

Permbledhje	2
Definicioni	2
Epidemiologjia	2
Etiologjia	4
Fizpatologjia	5
Klasifikimi	5
Parandalimi primar	6
Depistimi	6
Parandalimi sekondar	6
Anamneza dhe ekzaminimi	7
Testet diagnostike	8
Diagnoza Diferenciale	11
Hapat diagnostike(algoritmi diagnostik)	14
Kriteret diagnostike	17
Prezantimet e tjera te semundjes	17
Trajtimi	18
Monitorimi- Rekomandime-instruktimi i pacientit	21
Prognoza	21
Akronimet	22
Fotot	23
Bibliografia dhe evidenca	25

AKRONIMET

AR	Artriti Reumatoid
CT	Tomografi e kompjuterizuar
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
HIV	virusi i imunodeficences humane
IRM	rezonanca magnetike
IgG	imunoglobulinat G
IgM	imunoglobulinat M
LCS	lengu cerebrospinal
MAT	testi i mikroaglutinimit
PCR	reaksioni i ndryshimit te polimerazes
SNQ	Sistemi Nervor Qendror
SAT	testet standarte te aglutinimit
TAT	testet e aglutinimit ne tub
mg	miligram
kg	kilogram

Falenderime:

Falenderoj MSH, QKCSA – ISH dhe ISKsH per ndihmen dhe suportin e dhene.

Objektivi

Te standartizohet mjekimi per Brucelozen tek femijet per te gjitha spitalet sekondare dhe qendrat spitalore terciare ne menyre qe te unifikohet mjekimi ne te gjithë Shqiperine

Perdoruesit

Perdoruesit e Udherrefyemit jane mjeket e sherbimit te semundjeve infektive ne QSUT dhe spitalet e rretheve. Subjekti qe do te marre medikamentet per Bruceloze jane femijet e moshes 0-14 vjec te hospitalizuar me diagnozen Bruceloze. Gjitashtu mund te perdoret dhe nga mjeket e familjes.

Permbledhje

- Bruceloza eshte nje nga semundjet me te shpeshta zoonotike ne bote,me nje perhapje qe ne disa vende llogaritet mbi 10 per 100.000 banore, vecanerisht ne zonat e varfra rurale.
- Rralle eshte vdekjeprurese, por ka efekte shkaterruese. Speciet e Brucella jane konsideruar si agjente bioterrorist te klases B sepse perhapen pa ndonje veshtiresi me rruge aerogene dhe perbejne nje rrezik te konsiderueshem ne labororet e mikrobiologjise
- 4 speciet patogjene qe shkaktojne kete semundje per njeriun jane: Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis dhe Brucella canis..
- Ne veri te Europes dhe Amerikes, pjesa me e madhe e rasteve me bruceloze jane ``fituar`` ne vende prane detit ose nga perdorimi i qumeshtit te papasterilizuar dhe produkteve te tij, pershi dhe djathin.
- Semundja mund te preke cdo system ndaj paraqitet me manifestime klinike nga me te ndryshmet, dhe vecanerisht me ethe te zgjatur me origjine te panjohur shoqeruar me ankesa reumatizmale, ne 50% te rasteve.Diagnoza bazohet ne prezantimin klinik dhe testet laboratorike

Antibiotikoterapia e kombinuar eshte rruga kryesore e trajtimit, e cila duhet te perdoret per nje kohe te gjate me qellim parandalimin e relapsit

Definicioni

Bruceloza është një sëmundje zoonotike që mund të prekë organe, inde e sisteme të ndryshme [1] Ajo shkaktohet nga organizma të gjinisë *Brucella* duke përfshirë *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, dhe *B. canis*, të cilët janë baktere gram-negativë pleomorfe që transmetohen tek njeriu nga kafshët që shërbejnë si rezervuar. Në veri të Europës dhe Amerikës, pjesa më e madhe e rasteve me bruceloze janë "fituar" në vende pranë detit ose nga perdorimi i qumështit të papasterilizuar dhe produkteve të tij, peshi dhe djathin. Sëmundja perseritet dhe ralle mund të kronizohet.. [2] [3] Speciet e *Brucella* janë konsideruar si agjente bioterrorist të klases B, për shkak të infektimit me lehtësi prej tyre nepermjet frymemarrjes

Epidemiologjia

Bruceloza është një nga sëmundjet më të shpeshta zoonotike e përhapur në bote. [5] Speciet e *Brucella* janë më të përhapura në disa vende gjeografike specifike, dhe si rezervuar i tyre shërbejnë disa kafshe.

Organizmi	Gjeografia	Rezervuari
<i>Brucella melitensis</i>	Në të gjithë botën por vecanerisht në Europën jugore dhe në Mesdhe, Lindjen e Mesme, Azi, dhe Amerikën Latine	Dhia, delja dhe deveja
<i>B. abortus</i>	Në të gjithë botën	Bualli, lopa dhe deveja
<i>B. suis</i>	Në të gjithë botën por vecanerisht në SHBA, në jug të Azisë dhe Amerikës	Derri
<i>B. canis</i>	Në të gjithë botën	Qeni
<i>B. neotomae</i>	Nuk prek njerëzit	Brejtësit
<i>B. ovis</i>	Nuk prek njerëzit	Delja
<i>B. pinnipediae</i>	Jane raportuar raste tek njerëzit	Kafshe deti
<i>B. cetacea</i>	Jane raportuar raste tek njerëzit	Kafshe deti

Llojet e *Brucella*: shpërndarja gjeografike dhe rezervuarët perkates.

Përhapja vjetore e brucelozes, për të gjithë botën nuk dihet saktësisht për shkak të sistemeve të papershtatshme të mbikqyrjes së sëmundjes në vende të ndryshme, megjithatë mendohet se në disa vende përhapja është mbi 10 raste për 100.000 banorë. [5] Zonat më të mëdha endemike në bote përfshijnë: Mesdheun, Gjirin Arabik, Azinë qendrore dhe disa vende të Amerikës Qendrore dhe asaj Jugore. [2] [6] Sëmundja është më e shpeshtë në vende të varfëra, në zonat rurale ku dhe kujdesi shëndetësor është më i vogël. [7] [8] [9] Në këto kushte ka dhe një përhapje të infeksionit dhe në anëtarët e tjerë të familjes. [10] [11] [12] Në Evropë, në vende të cilët kanë crrenjosur infeksionin tek kafshët, rastet e njerëzve me bruceloze janë zakonisht të lidhura me udhëtime në zonat endemike ose imigrimin. [5] [13] [14]

Në të gjithë botën specia që infekton më shpesh njerëzit është *B. melitensis*, megjithatë në disa studime të bëra në SHBA në disa zona mbi 73% e rasteve me bruceloze shkaktohen nga *B. abortus*. [3] Pjesa më e madhe e rasteve të raportuar në SHBA nga 1979-2002 ishin nga Kalifornia dhe

Teksasi, te gjetur vecanerisht ne popullaten Hispanike dhe tek ata qe kishin udhetuar apo vinin nga Meksika.

Bruceloza prek me shpesh fermeret, ata qe merren me rritjen e kafsheve, veterineret dhe kasapet. Ajo mund te preke gjithashtu personelin qe punon me kulturat ne laborator. Ne SHBA nga 1979-1999 u infektuan nga Brucella 8% e punonjesve te laboratoreve.

[15] [16] Bruceloza vazhdon te perbeje rrezik per laboratoret si ne vendet endemike dhe ne ato jo endemike. [17] [18] [19] [20] [21]

Etiologjia

Bruceloza shaktohet nga bakteret e gjinise Brucella. Keto baktere jane kokobacile gram-negative aerobe. [1] Ata nuk kane kapsul, plasmide dhe flagjel dhe jane patogjene nder-qelizore.

Organizmi	Rezervuari
<i>B melitensis</i>	Delja, dhia dhe deveja
<i>B abortus</i>	Bualli, lopa dhe deveja
<i>B suis</i>	Derri
<i>B canis</i>	Qeni
<i>B neotome</i>	Brejtesit
<i>B ovis</i>	Delja
<i>B pinnipediae</i>	Kafshe deti
<i>B cetaceae</i>	Kafshe deti

Llojet e Brucella dhe rezervuaret perkates.

Bruceloza shaktohet me shpesh nga *B melitensis*, *B abortus*, *B suis* dhe me ralle nga *B canis*. *B melitensis* eshte ajo qe haste me shpesh ne te gjitha boten dhe qe ka nje prezantim klinik akut dhe shume agresiv. *B abortus* ka nje prezantim me te lehte klinik dhe ralle shkakton komplikacione me prekje jashte sistemit muskulo-skeletik. *B suis* shkakton formimin e lungave lokale.

[22] *B canis* zhvillon shpesh relapse por ralle shkakton kronicizim te semundjes. Rastet me infeksion nga *B cetaceae* dhe *B pinnipediae* jane shume te ralle.

Keto baktere mbijetojne ne qumesht, djathe dhe kos per nje periudhe mbi 11 jave. [23] [24]
Ato gjenden gjithashtu ne lendet qe ekskretojne kafshet duke perfshire urinen, fecet dhe produktet e konceptimit. Keto bakteret mund te mbijetojne per nje kohe te gjate, mbi 2 vjet, sidomos nese ka dhe lageshti, duke vazhduar te infektojne njerezit dhe kafshet. [25]

Njeriu mund ta mare infeksionin me menyra nga me te ndryshmet. Zakonisht ai infektohet nga konsumimi i ushqimeve te pakontrolluar dhe vecanerisht nga qumeshti i papasterilizuar dhe nenproduktet e tij: djathi, gjalpi kosi dhe me ralle nga konsumi i mishit. Nje rruge tjeter infektimi, jo shume e shpeshte, eshte nepermjet vaksinimit direkt te baktereve ne vendet e gervishtura apo te prera. Jane raportuar raste te transmetimit te infeksionit me rruge transplacentare dhe nga ushqyerja me gji e femijes. Keto hasen shume ralle, po ashtu dhe transmetimi nepermjet transfuzioneve te gjakut apo nepermjet transplantimit te organeve. [26] [27] [28]

Fizpatologjia

Pasi futet ne organizem Brucella pushton mukozat ku polimorfonuklearet dhe makrofaget e aktivizuar zhvillojne pergjigje te menjehershme imune per te shkaterruar bakteriet. megjithate bakteret shumohen dhe mbijetojne Brenda ne qelize nepermjet inhibimit te efekteve bactericide. [2] [29] Keshtu, bakteret duke qene intraqelizore, transportohen me rruge limfatike ne organe te cilet jane te pasur me qeliza retikuloendoteliale, dhe qe andej shperndahen ne organet dhe indet e tjera ku shkaktojne inflamacion, formim te granulomave, nekroze dhe formim te absceseve.. [30] [31] Imuniteti pas kalimit te infeksionit nuk eshte I perhershem ndaj njerezit mund te zhvillojne riinfeksion ashtu sic mund te zhvillojne riperseritje. Nuk eshte pare ndonje rritje e frekuences apo manifestim klinik me i rende tek personat e infektuar me HIV. [32] [33]

Klasifikimi

Klasifikimi bazohet ne kohezgjatjen e simptomave

- Subklinike: asimptomatike, zbulohet rastesisht ne depistimin e popullsisë me rrezik te larte.
- Akute: simptomat kane qene te pranishme qe 2-3 muaj para vendosjes se diagnozes
- Subakute: simptomat kane qene te pranishme qe 3-12 muaj para vendosjes se diagnozes
- Kronike:simptomat perseriten per nje vit ose me teper
- Relaps:simptomat rishfaqen pas 2 ose 3 muaj si ka perfunduar trajtimi i plote i semundjes.

Klasifikimet formale te sistemit te brucelozes variojne. Ato jane ne te shumten e rasteve individuale dhe shume rralle merren per baze ne klinika. Ajo qe eshte e rendesishme eshte qe te dihet nese semundja eshte active, pra nese jo kerkon ndihmen mjekesore apo nese semundja eshte locale dhe influencon vetem nje terapi anti-mikrobesh.

Parandalimi primar

Nuk ekziston vaksina humane per brucelozen.Prandaj rruga kryesore per parandalimin e semundjes eshte shmangia ose kontrollimi i infeksionit tek kafshet.Ne kete prizem me efektiv eshte konsideruar vaksinimi i kafsheve.. [7] [8] Vaksinat qe ekzistojne kane imunogenicitet te larte dhe mund ti mbrojne kafshet per disa vjet me radhe.Per me teper gjetja dhe eliminimi I kafsheve te infektuara dhe e produkteve te tyre mund te reduktoje rrezikun e infektimit te njerezve. [1] [41] [42] Pasterizimi i qumeshtit eshte gjithashtu nje mase shume efektive. [1] [41]

Ne zonat endemike duhet qe te edukohen njerezit qe te pasterizojne qumeshtin dhe te mos konsumojne mishin apo organet nga kafshe qe mund te jene potencialisht te infektuara. [7] [43] I gjithë personeli i laboratoreve mikrobiologjik duhet te njihet me rrezikun e infektimit nga Brucella, madje dhe ne vendet joendemike. [18] [44]

Depistimi

Depistimi i kontakteve familjare

Ne zonat endemike mbi 30% e kontakteve familjare rezultojne positive per Brucella ne testet serologjike,shoqeruar ose jo me simptoma.Keto raste mund te depistohen nepermjet pyetesoreve klinike, testeve serologjike dhe/ose PCR, dhe ne rast se rezultojne positive mund te trajtohen. Depistimi pas ekspozimit

Personeli i laboratorit dhe personat e tjere te ekspozuar ndaj Brucella duhet te ndiqen rregullisht me ekzaminim klinik dhe teste serologjike, sidomos nese pas nje ekspozimi te njohur nuk eshte aplikuar menjehere profilaksia. [70] [71] [72] [20] [21] Frekuenca optimale nuk eshte percaktuar akoma, pervecse dihet qe nuk zgjat me shume se 6 muaj. Vezhgimi serologjik eshte I pavlefshem per ekspozimin e disa demeve nga vaksinat sic jane RB51 ose B canis, qe nuk shkaktojne asnje pasoje te nejrëzit.

Parandalimi sekondar

Ne zonat joendemike duhet te behen te njohur te gjithë rastet me bruceloze, dhe patjeter te investigohen, sidomos nese si burim infeksioni eshte ushqimi apo prekja e kafsheve ne ate zone. Duhet te merren masat e nevojshme per te mos lejuar perhapjen e infeksionit ne zona te tjera. Duhet pasur parasysh se ne kushte te nje endemiciteti te ulet testet serologjike mund te japin rezultate fals-pozitive. [80]

Persa I perket profilaksise pas ekspozimit, ajo nuk rekomandohet te aplikohet tek femijet, ndersa persa u perket grave shtatzena mund t`iu aplikohet profilaksia me rifampin per tre jave ,vetem ose e shoqeruar me trimetoprim/sulfametoksazol. [71] [20] [30]. Gjithsesi, ky drejtim ka efekte te rëndesishme qe cojne ne nderprerje te shpejte. Monoterapia ka mundesi te jete e vlefshme, por ajo nuk eshte pranuar akoma universalisht. [81] [44]. femijet mund te mos kene nevojte epr PEP, por grate shtatzena ose qe do te jene shtatzena, duhet te marrin vetem rifampin per 3 jave ose bashke me trimethoprim/sulphamethoxazole me gjithë trajtimet e tjera. [71] [20] [30]

Faktoret e riskut

Te forte

Konsumimi I ushqimeve te pakontrolluara
ekspozimi ndaj kafsheve te infektuara
inhalimi I aerosoleve te infektuar
kontakti I materialeve te infektuar me konjuktivat
udhetimi ne zona endemike

Te dobet

Te prera ose gervishtje te lekures
Lindja nga nje nene e infektuar
Marrja e transfuzioneve te gjakut ose transplantimi i organeve apo indeve

Manifestimet klinike

Faktoret kyc

- Prezenca e faktoreve te riskut
- Kontakti me personat e infektuar
- Ethe
- Simptoma te pergjithshme
- artralgi
- enjtje dhe dhimbje te artikulacionit
- hepatomegali dhe/ose splenomegali

Faktore te tjere diagnostike

- nauze, te vjella ,dhimbje barku,konstipacion,diarre
- zbehje
- limfadenopati
- kolle te thate
- dhimbje testikulare
- pamundesi per te levizur koken
- paralize te nervave kraniale ose deficite fokale te SNQ
- krepitacione
- skuqje te syve
- rash kutan

Testet diagnostike

Testet e para qe kerkohen

- hemokulture
- testet serologjike
- analize e LCS
- culture e LCS
- analize e lengut sinovial
- culture e lengut sinovial
- gjak komplet
- provat e heparit

Teste qe duhen marre ne konsiderate

- kulture e palce se kockave
- biopsi indore
- radiografi e artikulacionit te prekur
- radiografi pulmonesh
- skaner te kockave
- CT ose IRM te shtylles kurrizore
- CTose IRM te kokes

Teste te emergjences

PCR per te detektuar dhe diagnostikuar specien e Brucelles

Testet e para qe kerkohen

Testi	Rezultati
Hemokultura	Positive per rritje te Brucella-s

Testet serologjike	Titri i aglutinimit ≥ 160 ose 4-fishim i titrit ne matje te bera ne nje largesi 2 javore
Analiza e LCS	Predominim i limfociteve me nje rritje mesatare te proteinave dhe me glukozen ne kufi ose te ulur
Kultura e LCS	Mund te tregojte rritje te Brucella-s
Analiza e lengut sinovial	Predominim te limfociteve ,rritje te proteinave dhe ulje te glukozes ne rast artriti
Kultura e lengut sinovial	Positive per rritje te Brucella-s
Gjak komplet	Anemi, trombocitopeni, leukopeni ose leukocitoze
Provat e heparit	Rritje mesatare e transaminazave

Teste qe duhen marre ne konsiderate

Testi	Rezultati
kulture e palces se kockave	Positive per rritjen e Brucella-s
Biopsi indore	Granulome jokazeoze
Grafi e artikulacionit te prekur	Erozione te vogla afer artikulacionit te prekur, skleroze e moderuar e kockes qe formon artikulacionin, dhe humbje te hapesires artikulare
Grafi toraksi	Normale, ose efuzion pleural dhe konsolidim
Skaner te kockave	E ndryshme

CT ose IRM te shtylles kurrizore

E ndryshme

CT ose IRM te kokes

Mund te tregoje grumbullime intrakraniale,kalcifikime ose hidrocefali

Teste urgjente

Testi

Rezultati

PCR per detektim dhe diagnostikim te Brucella

Pozitiv

Diagnoza diferenciale

Gjendja

Shenjat/simptomat diferencuese

Testet diferencuese

Tuberkulozi (TB)

- Mund te jete i pranishem ne anamneze infeksioni nga HIV ose imunosupresioni
- Shenjat pulmonare jane te shpeshta dhe perfshijne takipne, ulje te tingujve te respiracionit,krepitacione, matitet ne perkusion:shenjat ekstrapulmonare varen nga regjioni i prekur.Limfadenopatia eshte e shpeshte.
- Deformimi i shtylles kurrizore me ose pa shenja te SNQ sugjerojne TB.

- Ngjyrim pozitiv per bacile dhe/ose kulture e organizmit te TB
- Biopsia e organit te prekur tregon granulome kazeoze.
- Imazheria tregon ndryshime shkaterruese me

		deformim te shtylles kurrizore
<u>Malaria</u>	<ul style="list-style-type: none"> Ethe, dhe mund te kete insuficence renale dhe komplikacione hemoragjike 	<ul style="list-style-type: none"> Ne gjakun periferik gjendet plasmodiumi: testet per antigene ndaj malarias jane pozitive
<u>Infeksioni tifoid</u>	<ul style="list-style-type: none"> Pacienti eshte me pamje toksike dhe me ethe te larta Mund te jete present nje rash makulopapuloz qe zhduket nga presioni 	<ul style="list-style-type: none"> Ne hemokulture ose kulture te palces kockore izolohet Salmonella typhi ose S paratyphi.
<u>Artriti septik</u>	<ul style="list-style-type: none"> Mund te jene te pranishem faktoret e riskut per infektion si perdorimi i barnave IV ose imunokompromentimi Ne ekzaminim fizik ka enjtje, dhimbje dhe temperature lokale ne artikulationin(et) e prekur 	<ul style="list-style-type: none"> Mikroskopia e lengut sinovial tregon neutrofile dhe organizma gram-pozitive por jo Brucellae Hemokultura /kultura e lengut sinovial eshte pozitive per organizmin shkaktar
<u>Artriti rheumatoid (AR)</u>	<ul style="list-style-type: none"> Poliartrit simetrik qe prek artikulationet e vogla te dores ose te kembes. AR nuk prek pjesen lumbare te shtylles kurrizore dhe artikulationin sakroiliak 	<ul style="list-style-type: none"> Faktori rheumatoid eshte pozitiv ne AR dhe radiografia e dores evidenton ndryshimet erozive tipike.
Lupusi eritematoz sistemik	<ul style="list-style-type: none"> Poliartrit simetrik qe prek artikulationet distale i shoqeruar me rash kutan, renie flokesh, hepatosplenomegali, retinit, probleme neuropsikiatrike dhe prekje te serozave si psh efuzion pleural 	<ul style="list-style-type: none"> Antitruapat antinukleare, anti-ds-AND dhe anti-Smith jane pozitive dhe konfirmojne

Sindromi Behcet

- I shpeshte ne Mesdhe dhe ne Lindjen e Mesme
- Prania e ulceracioneve orale
- Jane te shpeshta ulcerat genitale,lezionet kutane dhe lezionet e syve

- testet serologjike dhe kulturat jane negative per bruceleze

Gouta

- Nuk ka ethe.Artikulacionet e prekur jane te nxehte,te skuqur dhe te enjtur.Zakonisht ke dhimbje te konsiderueshme te artikulacionit dhe pamundesi per ta levizur per shkak te dhimbjes.
- Prania e noduseve subkutane ne siperfaqen ekstensore te artikulacionitsidomos ne beryl,gju dhe tendinin e AkilitKeto noduse mund te jene te pranishem dhe ne siperfaqen dorsale te dores dhe kembes si dhe ne heliksin e veshit.

- Mikroskopia e lengut sinovial tregon kristale me maje dhe birefringente.

Pseudogouta

- Nuk ka ethe.Artikulacionet e prekur jane te nxehte,te skuqur dhe te enjtur.Zakonisht ke dhimbje te konsiderueshme te artikulacionit dhe pamundesi per ta levizur per shkak te dhimbjes.

- Kristalet e pirofosfatit te kalciumit ne lengun sinovial mund te jene te vogla dhe te veshtira per tu gjetur

Osteoartriti

- Nuk ka ethe.Pacienti ankohet per dhimbje te artikulacionit dhe ngurtesim te tij qe e pengon ne aktivitet.

- Radiografia e artikulacionit te prekur zakonisht tregon per formim kockor (osteofite),zvoge lim te hapesires artikulare ,skleroze dhe kiste subkondrale

Hepatiti granulomatoz

- Granulomat ne hepar shoqerohen me nje nr te madh crregullimesh. Me te rendesishmet jane ato infeksioze dhe pikerisht:bakteriale(TB,mykobakteret e tjere,tularaemia,aktinomykoza)fungale(histoplazmoza,kriptokok oza, blastomikoza) parazitare(shistozomiaza,toksoplazmoza)

- Histologjia tregon per granuloma te shumta te vecanta(kazeoze

dhe me pak infeksionet virale(mononukleoza,citomegalovirusi) dhe shume infeksione te tjera si ethja Q, sifilizi, semundja e gervishtjes se maces etj

ose jo kazeoze.)

- Sarkoidoza eshte nje nga gjendjet me te rendesishme jo infeksioze.Granuloma hepatiche mund te zhvillohet dhe ne polimyalgji reumatike dhe semundje te tjera te kolagenit,ne Morbus Hodgkin dhe disa gjendje te tjera sistemike.

Limfoma

- Zakonisht prezantohen me nje mase te dhimbshme ne qafe,aksile ose regjionin inguinl
- Ne ekzaminim fizik preken limfonodujt te zmadhuar dhe hepatosplenomegali

- Biopsia e limfonodulit ose indit te dyshuar tregon proliferim anormal limfocitar

HIV

- Mund te jene te pranishme Herpas zoster,kandidoze orale,renie peshe infeksione oportuniste.

- Antitrupe pozitive per HIV,ne fillim te semundjes mund te jene negative

Parotiti

- Ka orkit bilateral dhe i shoqeruar ne menyre tipike me zmadhim te gjendrave parotis.

- Testi i amilazes pozitiv,prania e IgM ne serum.

Hapat diagnostike

Bruceloza njihet si imtuese e madhe sepse mund te imitoje shume semundje dhe te preke cdo organ apo sistem [1] [4] Jane raportuar prekje te sistemit genitourinar,traktit gastrointestinal, hepatobiliar,sistemit retikuloendotelial, kardiovaskular, muskuloskeletik si dhe sistemit nervor periferi dhe qendror.Kur karakteristikat klinike predominojne ne nje organ atehere kemi te bejme me semundje te lokalizuar. [41] Diagnoza bazohet ne ekzaminimin klinik dhe testet laboratorike.Periodha e inkubacionit varion nga nje jave deri ne shtate muaj. [45]

Anamneza

Nje anamneze per kontakte me kafshe apo produktet e tyre, konsumimi i ushqimeve probablisht te infektuara si qumeshti i papasterizuar, djathi dhe produktet e tjera te qumeshtit, mishi etj, dhe/ose udhetimi ne zona endemike jane esenciale per vendosjen e diagnoses se brucelozes. Kontaktet e aferta me nje person te infektuar si dhe prania ne familje e nje personi me bruceloze jane gjithashtu shume te rendesishme per tu orientuar per diagnozen.

Kohezgjatja dhe tipi i simptomave mund te ndihmojne ne lokalizimin e semundjes fokale dhe zgjedhjen e investigimeve te metejshe. Simptoma me e shpeshte dhe qe haste ne 53 % te rasteve eshte ethja ose e ftohura. [4] [46] Nje tjetër symptom i shpeshte eshte djersitja profuse sidomos naten. Ne 20% te rasteve haste artralgjia e cila me shpesh vjen nga prekja e artikulacionit koksofemoral, gjurit ose shtylles kurrizore [47] Nje tjetër ankese e femijeve eshte dhe veshtiresia ne ecje. Simptoma te pergjithshme jospecifike si letargjia dhe renia ne peshe jane shume te shpeshta dhe takohen ne 97% te pacienteve. [48] Shenjat gastrointestinale perfshijne: nauze, te vjella, dhimbje barku, konstipacion dhe diarre. Nje pjese e vogel e pacienteve kane shenja pulmonare sic eshte kollja e thate. Meshkujt mund te ankojne per dhimbje testikulare. Shenjate prekjes se sistemit nervor qendror jane te ralla, ndersa simptomat neuropsikiatrike si dhimbje kokedhe lodhje takohen pak me shpesh.

Ekzaminimi

Me shume se 90% e pacienteve kane temperature te larte. Pacientet mund te duken te zbehte per shkak te anemise. Shenjat osteoartikulare jane te pranishme ne 40-50% te rasteve dhe perfshijne enjtje te artikulacionit, dhimbje, bursit, ulje te shkalles se levizjes se artikulacionit, dhe ralle gjendet efuzion artikular. [49] [11] Nje e treta e pacienteve kane hepatomegali ose splenomegali te palpueshme. [50] Ne dy te tretat e femijeve me brucelozet akohet limfadenopatia. [50] 5-10% e meshkujve kane orkit, i cili mund te predominoje ne manifestimet klinike. [1] Nje pjese e vogel e pacienteve mund te kene shenjat e meningoencefalitit dhe shenja te tjera shoqeruese te lidhura me lezionet fokale vaskulare te trurit, ose me lezione te nervave kraniale. Shenjat e prekjes te trakteve nervore jane te pazakonshme. Syte e skuqur (uveiti, konjuktiviti) sugjerojne per prekje okulare, por kjo eshte e ralle. Shenjat pulmonare si kollja e thate, degjimi i krepitacioneve ne auskultacion, flasin per konsolidim ose efuzion, gje qe ndodh ralle. [51] Eshte me e zakonshme qe personat me kolle te kene shenja klinike ne mushkeri. Nje shumellojshmeri njollash ne lekure mund te verehen rastesisht. [52]

Investigimi Laboratorik

Per te konfirmuar semundjen kerkohet berja e kulturave dhe e para qe kerkohet eshte hemokultura. Sensitiviteti i hemokultures varet nga fakti se sa kohe para ka perdorur antibiotike, nga faza e semundjes, dhe metodat qe perdoren per te realizuar kulturen. [53] [54] [55] Sensitiviteti i hemokultures tradicionale eshte rritur nga perdorimi i metodave te lize-centrifugimit, nga perdorimi i kulturave speciale, dhe nga zgjatja e kohes se realizimit te hemokultures ne 6 jave. Sistemet e kulturave moderne kane sensitivitet me te larte dhe zakonisht japin pozitivitet brenda nje jave por subkulturat vezhgohen deri ne tre jave. [55] Kultura e palces se kockave ka shkalle pozitiviteti me te larte se hemokultura prandaj mund te aplikohet ne rastet kur eshte e veshire vendosja e diagnozes (hemokulture negative, serologji negative, suspekt bruceloze.) [53]

Kulturat jo gjithmone jane te sukseshme apo te mundshme, ndaj indikohet diagnoza serologjike. Kerkohet nje test aglutinimi ose enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Testet serologjike bazohen ne testet tradicionale (Wright) testet standarte te aglutinimit (SAT) testet e aglutinimit ne tub (TAT) si dhe ne nje test te modifikuar te ELISA sic eshte testi I mikroaglutinimit. (MAT). [56] Te gjithe keto teste bazohen ne aglutinimin e antigeneve lipopolisaharidike te Brucella dhe rritjen e diluimit te antitropave ne serumine e pacientit. Gjithsesi, teknikave I mungon standartizimi dhe influencohen nga fenomenet prozone, I shkaktuar nga bllokimi I imunoglobines, duke bere qe serumi I pacientit te hollohet. [1] Testet e aglutinimit te Rose Bengal te krijuara per praktiken veterinare perdoren ne disa vende per depistim tek njerezit, ato kane sensitivitet te larte por kerkojne konfirmim nga teste te tjera. [47] [56] [57] keto mund te luajne rol ne labororet e referencave. Testet e kujdesit jane krijuar, por ato kerkojne nje vleresim te metejshe.

Midis specieve te *Brucella* ka nje reaktivitet te kryqezuar te konsiderueshem, prandaj diagnoza serologjike nuk eshte e besueshme. Te gjithë testet serologjike kane reaktivitet te kryqezuar dhe me bakteret e tjera gram-negative si *Escherichia coli* dhe llojet *Yersinia*, po ashtu me vaksinën ndaj koleres duke rritur keshtu nivelin e fals pozitivitetit. [58] Ne zonat endemike mund te jete i pranishem nje nivel i larte antikorpesh i lidhur me infeksionet subklinike, i cili veshtireson interpretimin e testeve serologjike. [59] infeksionet e njerezve nuk mund te shkatrojne reagime nepermjet vaksinave te kafsheve, prandaj disa infeksione B cains nuk reagojne kundrejt ketyre testeve. [49] [1] [60] Per me teper testet serologjike mund te jene positive per muaj ose vite pas infeksionit, prandaj mund te mos jene te besueshem per diagnozen e nje riinfeksioni ose relapse.

Testet molekulare si polymerase chain reaction (PCR) jane me te shpejte se kulturat dhe kane sensitivitet rreth 100% dhe specificitet 98.3% [61] PCR mund te jete e domosdoshme ne pacientet me relaps ose riinfeksion per te ndjekur ecurine e pacienteve te trajtuar dhe per te vleresuar relapsing e semundjes. [62] Megjithate metodat e PCR nuk jane standartizuar ende dhe ekziston dyshimi i kontaminimit, nga ana tjeter japin rezultate kontradiktore ne raste me pozitivitet te zgjatur, keshtu qe potencialli i tyre i plote nuk eshte vertetuar ende. [63]

Mund te behet biopsi e organeve ose ideve te prekur, vecanerisht e limfonodujve, heparit dhe shtresave sinoviale. Histologjia zakonisht tregon granulome jokazeoze, por mund te jete e veshtire te diferencohet nga granulomat kazeoze si ne rastin e tuberkulozit.

Ekzaminimi i lengut cerebrospinal duhet bere tek pacientet me manifestime neurologjike per te perjashtuar meningoencefalitin. Rezultatet zakonisht tregojne predominim te limfociteve, kultura ralle eshte positive, dhe testet serologjike te lengut cerebrospinal jane te veshtira te interpretohen.

[1] [64] Analiza e lengut sinovial indikohet ne te gjithë pacientet me efuzion artikular, dhe tregon ndryshime te ngjashme me ato qe jep tuberkulozi. Si dhe per lengun cerebrospinal dhe per likidin sinovial duhet bere kulture ne rastet e dyshuar per bruceloze. [65]

Nje gjak komplet rutine duhet kerkuar tek te gjithë pacientet: ai jep te dhena jospesifike si anemi dhe/ose trombocitopeni ne 30% te pacienteve te infektuar. [66] [67] Ne 22% te rasteve ka leukopeni dhe ne 7% te rasteve ka leukocitoze. [66] Ne te gjithë pacientet eshte i nevojshem studimi i funksionit hepatic, i cili tregon nje rritje mesatare te transaminazave. [49] [1]

Imazheria

Studimet imazherike nuk indikohen tek te gjithë pacientet. Ndryshimet e skeletit dhe te artikulacioneve periferike shfaqen vone ne grafi. Keto ndryshime perfshijne erozione te vogla afer artikulacionit te prekur, skleroze te moderuar te kockave qe formojne artikulacionin dhe zvogelim te hapesires artikulare. [1] Skaneri i kockave ka ndjeshmeri te larte dhe mund te zbuloje infeksionin sublinik te artikulacioneve. [68] Ai duhet bere qe ne stadet e hershme te semundjes kur crregullimet nuk jane ende te dukshme ne grafi, dhe duhet marre ne konsiderate tek pacientet qe kane manifestime muskuloskeletike. Per me teper skaneri i kockave lejon te diferencohet prekja e artikulacionit koksofemoral nga sakroileiti. [69]

Radiografia pulmonare zakonisht eshte normale por mund dhe te tregojte konsolidim ose efuzion pleural: zakonisht indikohet tek pacientet me shenja pulmonare.

Tomografia e kompjuterizuar dhe rezonanca magnetike e shtylles kurrizore jane te nevojshme ne evidentimin e infeksionit te shtylles kurrizore dhe indeve perreth. Ne tomografine e kompjuterizuar dhe rezonancen magnetike te kokes mund te evidentohen grumbullime, kalcifikime ose hidrocefali.

Kriteret diagnostike

Rast i konfirmuar

Semundja e dyshuar klinikisht eshte konfirmuar me teste laboratorike. Ne teste laboratorike ka hemokulture positive dhe teste serologjike positive me nje rritje te titrit ne dy matje te ndara ,te bera ne nje largesi prej 2 javesh. [43]

Rast probabel

Semundje e manifestuar klinikisht, e lidhur me nje rast te konfirmuar, ose me suport serologjik.

Prezantime te tjera

Bruceloza mund te preke cdo organ apo sistem. [1] [4] Per pasoje ajo mund te paraqitet me menyra nga me te ndryshmet, me shenja jospecifike acute ose me shenja fokale. Shenjat fokale perfshijne me shpesh shenja osteoartikulare, hepatosplenike dhe genitourinare. Me ralle ato perfshijne limfadenopati, rash kutan dhe shenja pulmonare. Depresioni dhe letargjia jane te shpeshta e megjithate manifestimet neuropsikiatrike nuk jane shume frekvente. Manifestimet neurologjike perfshijne meningoencefalitin dhe ralle lezione fokale te trurit dhe nervave kraniale.

Trajtimi

Detajet e trajtimit

Ne fillim zgjidhet grupi ku ben pjese pacienti

- Semundje e pakomplikuuar: adoleshente
- Semundje e pakomplikuuar: femije

- Semundje e komplikuar: pa manifestime neurologjike
- Semundje e komplikuar: me manifestime neurologjike

Trajtimi

Trajtimi

Akut

Semundje e pakomplikuar

- Terapi me antibiotike

Semundje e komplikuar

- **Pa manifestime neurologjike**
 - Administrohen tre antibiotike ku njeri eshte aminoglukozidik
- **Me manifestime klinike**
 - Administrohen tre antibiotike, pa aminoglukozidik

Parimi i trajtimit perfshin kombinimin e antibiotikeve dhe parandalimin e relapsit. Duke qene se relapsi lidhet ngushte me compliancen e ulur te antibiotikeve celesi i suksesit eshte trajtimi pauses.

Semundje e pakomplikuar

Bruceloza konsiderohet e pakomplikuar nese jane te pranishme shenja acute jospecifike ne mungese te infeksionit local. Antibiotikoterapia shkurton kohezgjatjen e semundjes dhe lehteson simptomat. [41]

Mbi 30% e pacienteve te trajtuar me monoterapi zhvillojne relaps, ndaj rekomandohet kombinimi i antibiotikeve. Megjithate relapsi aktualisht nuk eshte i lidhur me rezistencen e shpejte antimikrobiale por me compliancen e ulur te antibiotikeve. Relapsi shfaqet brenda 6 muajve pas mbarimit te terapise. [22] [73]

Organizata Boterore e Shendetesise rekomandon trajtimin e brucelozes tek adoleshentet me doksicikline orale per 6 jave, dhe 6 jave te tjera me rifampicine orale, ose per 2 jave me streptomicine e administruar intramuskul.. [41] regjimi mbetet kryesor, por principet e meposhtme tashme jane te qarta e duhen pasur parasysh: [74] [73]

- Regjimet qe permbajne nje aminoglukozid injektabel jane superiore ndaj atyre qe permbajne 2 antibiotike orale, kryesore ne reduktim te relapsit.
- Streptomicina mund te zevendesohet me gentamicinen si aminoglukozid i zgjedhur, gentamicina duhet dhene per 7 dite (probabilisht 10-14 dite).

- Dhenia e terapise orale per 6 jave eshte superiore ndaj dhenies per 4 jave.
- Kinolonet nuk jane te pershtatshme per tu perfshire ne linjen e pare te mjekimit dhe zakonisht nuk rekomandohen.
- Terapia treshe mund te jete superiore ndaj asaj dyshe dhe preferohet per trajtimin e semundjes se komplikuar. [74][73][75]

Terapite qe permbajne medikamente injektabile kane avantazhin se ecuria e semundjes ndiqet cdo dite ne qendren e kujdesit shendetesor. Ndersa dizavantazhet perfshijne domosdoshmerine per te qene nen kontroll mjekesor cdo dite dhe mundesine e toksicitetit te pakthyeshem te nervit te tete kranial nga administrimi i aminoglukozideve, (efekt anesor i tyre).

Relapsi zakonisht trajtohet me ate terapi qe eshte perdorur ne fillim per trajtimin e semundjes. Shumica e klinicisteve preferojne te perdorin per trajtimin e relapsit nje terapi qe permban nje aminoglukozid, sidomos nese ai nuk ka qene i perfshire ne terapine fillestare.

Studimet retrospektive sugjerojne qe tek femijet antibiotikoterapia e kombinuar te aplikohet per tre jave, por kjo nuk eshte vleresuar ende nga studimet prospektive. [76] Tetraciklina mund te zevendesohet nga trimetoprim/sulfametoksazoli, dhe zakonisht rekomandohet qe te jepet minimumi per 6 jave. [77] Trajtimi I grave shtatzene ose I atyre qe jane me gji bazohet ne raportet anektodiale. [30] Zakonisht rekomandohet nje kure orale 6-javore me rifampin. [22] Rifampicin (rifampin) plus trimethoprim/sulphamethoxazole per 4 jave eshte nje alternative e pranueshme. [30]

Semundja e komplikuar

Semundja fokale (orkiti, sakroileiti, spondilit, meningoencefaliti, lezionet fokale te trurit ose nervave kraniale) zakonisht kerkojne trajtim per nje periudhe te gjate. Pjesa me e madhe e deshtimeve te trajtimit jane te lidhur me komplaincen e olur te antibiotikeve, gje qe perben nje problem madhor. Persa i perket optimumit te kohezgjatjes se trajtimit te semundjes fokale ka pak evidencaes, por shumica e autoreve per trajtimin e semundjes tek adoleshentet, perkrahin perdorimin e nje terapie treshe me antibiotike e cila permban nje aminoglukozid injektabel qe jepet per 2 jave i kombinuar me doksiciklin dhe rifampicin qe jepen per te pakten 3 deri 6 muaj. [22][41][74][73]

Ne rastet me manifestime neurologjike zakonisht nuk rekomandohet perdorimi i streptomices ose gentamicines per shkak te aftesive te dyshimta te aminoglukozideve per te kaluar barrieren hematoencefalike dhe per shkak te neurotoksicitetit qe ata kane duke e komplikuar me tej paraqitjen klinike. [78] Si medikament i trete mund te shtohet Ceftriaksioni, pasi kalon me mire barrieren hematoencefalike. [22][78]

Relapsi zakonisht trajtohet me te njejten terapi me ate te perdorur ne fillim per trajtimin e semundjes sepse rezistenca antimikrobiale zhvillohet ralle.

Keshillohet qe te behet nje konsulte me me mjekun infeksionist para se femijeve t'iu fillohet trajtimi dhe duhet te merret ne konsiderate per grate shtatzena ose me gji.

TABELA: TERAPIA E REKOMANDUAR PER TRAJTIMIN E BRUCELOZES TEK FEMIJET

Mosha dhe kushtet	Agjenti antimicrobial	Doza	Rruga e marrjes	Kohezgjatja
≥ 8 vjec	Doxycycline	2-4 mg/kg/24h Maksimumi 200mg/24 h	PO	4-6 jave
	+			
	Rifampin	15-20mg/kg/24 h Maksimumi 600-900mg/24h	PO	4-6 jave
	<i>Alternative:</i>			
	Doxycycline	2-4 mg/kg/24 h Maksimumi 200mg/24 h	PO	4-6 jave
<8	+			
	Streptomycin	20-30mg/kg/24 h Maksimumi 1g/24 h	IM	1-2 jave
	ose +			
	Gentamicin	3-5 mg/kg/24h	IM/IV	1-2 jave
	Trimethoprim + Sulfamethoxazole (TMP-SMZ)	TMP - (10mg/kg/24h dhe Maksimumi:480mg/24h)		
		Dhe SMZ (50mg/kg/24hr dhe Maksimumi:2.4gr/24h)	PO	4-6 jave
	+			
	Rifampin	15-20 mg/kg/24 hr	PO	4-6 jave
Meningitis, Osteomyelitis, Endocarditis,	Doxycycline	2-4mg/kg/24h Maksimumi200mg/24 hr	PO	4-6 muaj
	+			
	Gentamicin	3-5mg/kg/24 hr	IV	1-2 jave
	+/-			
	Rifampin	15-20mg/kg/24h Maksimumi600-900 mg/24 h	PO	4-6 muaj

Monitorimi- Rekomandime-Instruktimi i Pacientit

Rekomandohet qe pacientet te ndiqen rregullisht per te pare zhvillimin e relapsit dhe per kontrolluar antibiotiket qe do te merren ne vazhdim.Nje pacient me semundje te pakomplikuar duhet qe te paraqitet tek mjeku javen e trete dhe te gjashte te trajtimit.Pas trajtimit keshillohet konsulte ne muajin 3, 6 dhe te 12.[22] Pacientet me semundje fokale kerkojne nje monitorim te afert per te evidentuar shenja te relapsit dhe komplikacionet e mundshme(endokarditi infektiv)Indikatorët e nje trajtimi te suksesshem jane shtimi ne peshe,mungesa e etheve,zhdukja e shenjave positive dhe permiresimi i gjendjes se pergjithshme.Berja e kulturave te herepas`hershme ralle eshte e nevojshme per te evidentuar deshtimin e trajtimit.Ne semundje fokale kerkohet trajtim per kohe te gjate.

Instruktimi i pacientit

Pacientit i duhet sqaruar se per te parandaluar komplikacionet dhe relapsin duhet marre te gjithë kuren e antibiotikeve dhe te paraqitet per kontroll tek mjeku.

Komplikacionet

Komplikacioni Koha e shfaqjes Probabiliteti i shfaqjes

Endokarditi infektiv E ndryshueshme I ulet

Prognoza

Bruceloza ralle ka perfundim fatal.Mortaliteti shkon nga 1% deri ne 5% dhe shumica e ketyre pacienteve si pasoje e infeksionit kane bere endokardit infektiv.Sidoqofte,eshte esencial nje diagnostikim i hershem dhe trajtimi I pershtatshem i semundjes. [22]

Pergjigjia ndaj trajtimit

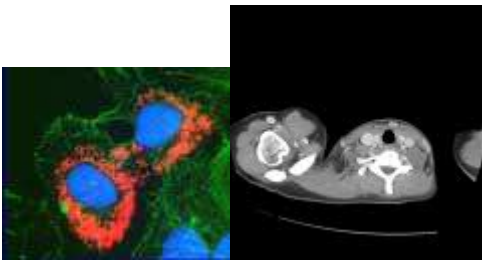
Ne nje semundje te pakomplikuuar pergjigjia pergjithesisht eshte e favorshme, dhe simptomat fillojne te zhduken duke filluar nga dita 3-11 e trajtimit.Trajtimi me antibiotike per nje kohe te shkurter shoqerohet me zhvillim te relapsit ose deshtim te mjekimit.Pjesa me e madhe e relapseve shfaqen 3-6 muaj pas trajtimit te plote te semundjes.Nje faktor shoqerues mund te jete dhe menyra e perdorimit te antibiotikeve,sepse eshte pare se relapsi shfaqet ne 10% te rasteve ne qofte se perdoret doksicikline dhe rifampicine kundrejt 5% ne qofte se perdoret doksicikline dhe nje aminoglukozid injektabel. [74]

Titri i antikorpeve mund te mos rritet ne javet e para te trajtimit.Titri i IgG mund te behet I padetektueshem ne muajin e 18. [1] Titri i IgM tenton te ngelet pozitiv edhe pasi patienti eshte trajtuar,por zakonisht me kalimin e kohes ky titer ulet.

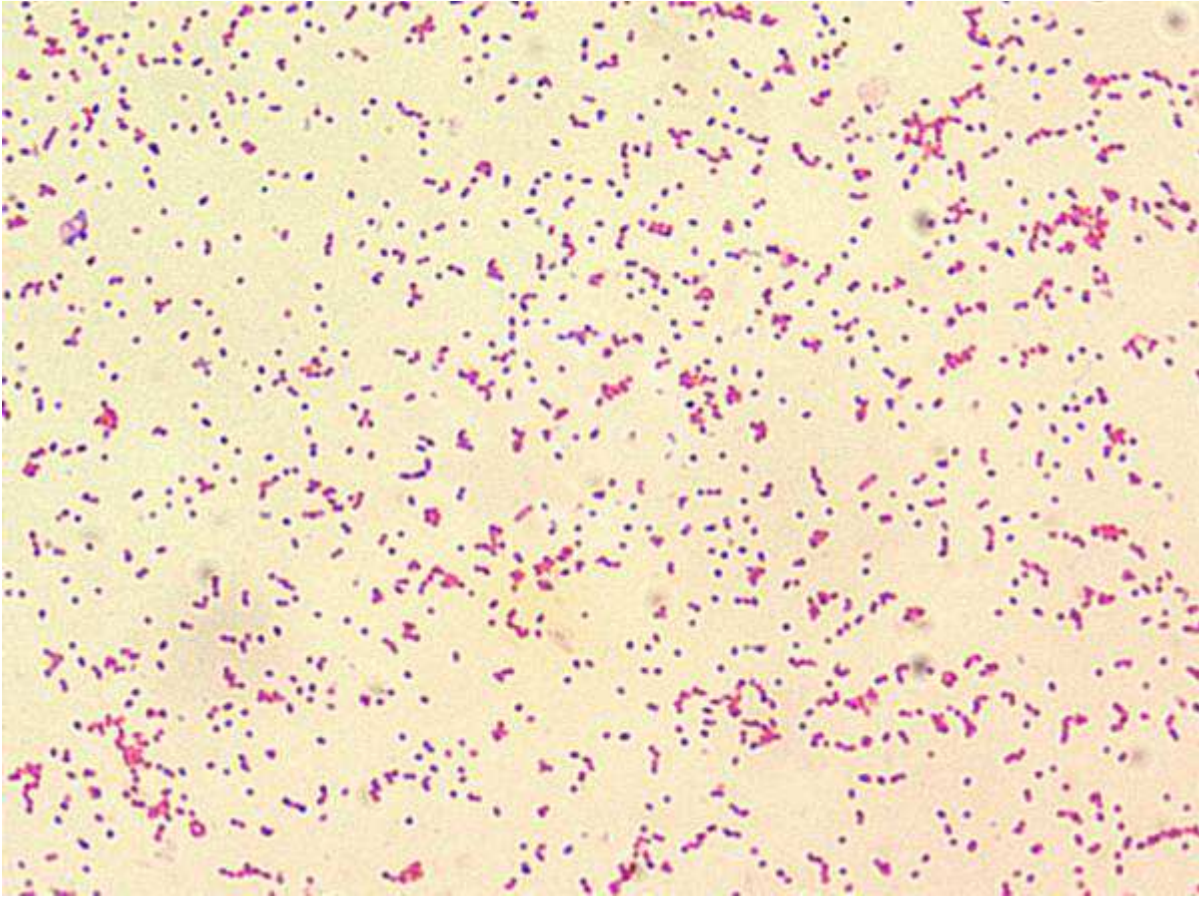
FOTOT



Koloni te vogla, te bardha, si perla, te *Brucella melitensis* pas zhvillimit te kultures ne agar-gjak.



Paraqitja Sistemike



Pamje mikroskopike e bacileve te Brucella-s.

Bibliografia dhe Evidenca

Artikujt kryesore

Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-99.

Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-786.

Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701-704.

Referencat

1. Madkour MM. Madkour's brucellosis. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2001.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. *N Eng J Med.* 2005;352:2325-2336.
3. Hasanjani Roushan MR, Moherez M, Smailnejad Gangi SM, et al. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect.* 2004;132:1109-1114.
4. Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, et al. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. *Int J Infect Dis.* 2007;11:52-57.
5. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:91-99.
6. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1995;21:283-289.
7. Godfroid J, Cloeckert A, Liautard JP, et al. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Vet Res.* 2005;36:313-326.
8. Zinsstag J, Schelling S, Wyss K, et al. Potential of cooperation between human and animal health to strengthen health systems. *Lancet.* 2005;366:2142-2145.
9. Kunda J, Fitzpatrick J, Kazwala R et al. Health-seeking behaviour of human brucellosis cases in rural Tanzania. *BMC Public Health.* 2007;7:315.
10. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Importance of screening household members of acute brucellosis cases in endemic areas. *Epidemiol Infect.* 2004;132:533-540.
11. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25:188-202.
12. Mendoza-Nunez M, Mulder M, Franco MP, et al. Brucellosis in household members of Brucella patients residing in a large urban setting in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:595-598.

13. Memish ZA, Balkhy HH. Brucellosis and international travel. *J Travel Med.* 2004;11:49-55.
14. Dahouk SA, Neubauer H, Hensel A, et al. Changing epidemiology of human brucellosis, Germany, 1962-2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1895-1900.
15. Pike RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci.* 1976;13:105-114.
16. Harding AL, Byers KB. Epidemiology of laboratory-associated infections. In: Fleming DO, Hunt DL, eds. *Biological safety: principles and practices.* 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2000:35-36.
17. Ergonul O, Celikbas A, Tezeren D, et al. Analysis of risk factors for laboratory-acquired *Brucella* infections. *J Hosp Infect.* 2004;56:223-227.
18. Yagupsky P, Baron EJ. Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1180-1185.
19. Bouza E, Sanchez-Carrillo C, Hernangomez S, et al. Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. *J Hosp Infect.* 2005;61:80-83.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory-acquired brucellosis - Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rpt.* 2008;57:39-42.
21. Reddy S, Manuel R, Sheridan E, et al. Brucellosis in the United Kingdom - a risk to laboratory workers? Recommendations for prevention and management of laboratory exposure. *J Clin Pathol.* 2008 May 21.
22. Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2008:973-976.
23. Sabbaghian H. Fresh white cheese as a cause of *Brucella* infection. *Public Health.* 1975;89:165-169.
24. Entessar F, Ardalan A. *Brucella.* World Health Organization; 1964.
25. Guihot A, Bossi P, Bricaire F. Bioterrorism with brucellosis. *Presse Med.* 2004;33:119-122 (in French).
26. Flynn MP. Human clinical bovine-type brucellosis not derived from milk. *Public Health.* 1983;97:149-157.
27. Kaufmann AF, Fox MD, Boyce JM, et al. Airborne spread of brucellosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1980;353:105-114.
28. Mantar BG, Mangalgi SS, Mulimani M. *Brucella melitensis* - a sexually transmissible agent? *Lancet.* 1996;347:1763.
29. Gross A, Terraza A, Ouahrani-Bettache S, et al. In vitro *Brucella suis* infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. *Infect Immun.* 2000;68:342-351.
30. Khan MY, Mah WM, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1172-1177.
31. Kurdoglu M, Adali E, Kurdoglu Z, et al. Brucellosis in pregnancy: a 6-year clinical analysis. *Arch*

Gynecol Obstet. 2009; in press.

32. Paul J, Gilks C, Batchelor B, et al. Serologic responses to brucellosis in HIV-seropositive patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995;89:228-230.
33. Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, et al. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:319-326.
34. Syrjamaki C, Migliazzo A, Yarbrough JW, et al. *Brucella abortus* endocarditis following ingestion of cow's blood. *Nebr Med J.* 1984;69:141-142.
35. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, et al. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci.* 2002;323:299-315.
36. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, et al. *Brucella* as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:2229-2236.
37. Williams B. Brucellosis. *Practitioner.* 1982;226:1507-1517.
38. Wyatt HV. *Brucella melitensis* can be transmitted sexually. *Lancet.* 1996;348:615 (erratum in: *Lancet* 1996;348:970)
39. Economidou J, Kalafatas P, Vatopolou D, et al. Brucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusions from the same donor. *Acta Haematol.* 1976;55:244-249.
40. Martinez-Canseco J, Hernandez-Ramos I, Macias-Hernandez AE, et al. Unjustified disposal of transfusion blood because of antibodies against brucella. *Rev Invest Clin.* 1996;48:297-300 (in Spanish).
41. World Health Organization. Brucellosis in humans and animals. 2006. www.who.int (last accessed 14 September 2009).
42. Luzzi GA, Brindle R, Sockett PN, et al. Brucellosis: imported and laboratory-acquired cases, and an overview of treatment trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:138-141.
43. Government of Alberta Health and Wellness. Brucellosis. Public health notifiable disease management guidelines. 2005. www.health.alberta.ca (last accessed 14 September 2009).
44. Robichaud S, Libman M, Behr M, et al. Prevention of laboratory-acquired brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:e119-e122.
45. Georghiou PR, Young EJ. Prolonged incubation in brucellosis. *Lancet.* 1991;337:1543.
46. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, et al. Childhood brucellosis - a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr.* 2004;50:153-157.
47. Ruiz-Mesa JD, Sanchez-Gonzalez J, Reguera JM, et al. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:221-225.
48. Barroso Garcia P, Rodriguez-Contreras Pelayo R, Gil Extremera B, et al. Study of 1,595 brucellosis cases in the Almeria province (1972-1998) based on epidemiological data from disease reporting. *Rev Clin Esp.* 2002;202:577-582 (in Spanish).

49. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-786.
50. Colomenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:195-211 (erratum in: *Medicine (Baltimore)* 1997;76:139).
51. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, et al. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e95-e999.
52. Milionis H, Christou L, Elisaf M. Cutaneous manifestations in brucellosis: case report and review of the literature. *Infection.* 2000;28:124-126.
53. Gotuzzo E, Carrilo C, Guerra J, et al. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis - the value of bone marrow culture. *J Infect Dis.* 1986;153:122-125.
54. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: an overview. *Int J Infect Dis.* 2003;7:173-182.
55. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3437-3442.
56. Gomez MC, Nieto JA, Rosa C, et al. Evaluation of seven tests for diagnosis of human brucellosis in an area where the disease is endemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:1031-1033.
57. Araj GF, Lulu AR, Mustafa MY, et al. Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic brucellosis in human beings. *J Hyg (Lond).* 1986;97:457-469
58. Nielson K, Smith P, Widdison J, et al. Serological relationship between cattle exposed to *Brucella abortus*, *Yersinia enterocolitica* O:9 and *Escherichia coli* O157:H7. *Vet Microbiol.* 2004;100:25-30.
59. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, et al. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1992;14:131-140.
60. Ashford DA, di Pietra J, Lingappa J, et al. Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. *Vaccine.* 2004;22:3435-3439.
61. Queipo-Ortuno MI, Morata P, Ocon P, et al. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2927-2930.
62. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, et al. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J Clin Microbiol.* 2007;45:1211-1218.
63. Vrioni G, Pappas G, Priavali E, et al. An eternal microbe: *Brucella* DNA load persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e131-e136.
64. Araj GF, Lulu AR, Khateeb MI, et al. ELISA versus routine tests in the diagnosis of patients with systemic and neurobrucellosis. *APMIS.* 1988;96:171-176.
65. Yagupsky P, Peled N. Use of the Isolator 1.5 microbial tube for detection of *Brucella melitensis* in synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3878.
66. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Trop Doct.* 2006;36:49-51.

- 67.** Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:174-187.
- 68.** Al-Shahed MS, Sharif HS, Haddad MC, et al. Imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics*. 1994;14:333-348.
- 69.** Pourbagher A, Pourbagher MA, Savas L, et al. Epidemiologic, clinical, and imaging findings in brucellosis patients with osteoarticular involvement. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:873-880.
- 70.** Rusnak JM, Kortepeter MG, Aldis J, et al. Experience in the medical management of potential laboratory exposures to agents of bioterrorism on the basis of risk assessment at the United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). *J Occup Environ Med*. 2004;46:801-811.
- 71.** Brucellosis: guidelines for action in the event of a deliberate release. HPA centre for infections. 2007;Version 1.5. www.hpa.nhs.uk (last accessed 14 September 2009).
- 72.** Corbel MJ. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:213-221.
- 73.** 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.
- 74.** Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008;336:701-704.
- 75.** Pappas G, Christou L, Akritidis N, et al. Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:823-825.
- 76.** Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:75-78.
- 77.** Roushan MR, Moraz M, Janmohammadi N, et al. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:544-545.
- 78.** Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5:983-990.
- 79.** Uddin MJ, Sanyal SC, Mustafa AS, et al. The role of aggressive medical therapy along with early surgical intervention in the cure of *Brucella* endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;4:209-213.
- 80.** Suspected brucellosis case prompts investigation of possible bioterrorism-related activity - New Hampshire and Massachusetts, 1999. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 2000;49:509-512.
- 81.** Brown CE, Beeching NJ, Cooke RP. Laboratory acquired brucellosis - a review of published reports 1950-2007. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(suppl 7):S1-S815.

