

BRUSELLOZİS: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Cansu Gezgen¹, Esra Şeker²

Özet:

Brusellozis, *Brucella* cinsindeki türlerin evcil ve vahşi hayvanlarda özellikle uterus, meme, testis gibi genital organlara yerleşerek, yavru atmalara ya da infertiliteye neden olduğu kronik, bulaşıcı ve nekrotik, yangısal reaksiyonlarla ortaya çıkan retikülohistiositer bir hastalıktır. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıkça rastlanan hastalık, yetiştiricilerimizin ekonomik kayıplarına neden olmasının yanında, sürdürülebilir hayvancılığımızı da olumsuz yönde etkilemektedir. Etkenlerin infekte hayvanların sütleri, süt ürünleri, et ve et ürünleri ile insanlara da bulaşması, hastalığı halk sağlığını da tehdit eden önemli bir zoonoz konumuna taşımaktadır. Hastalığın hızlı yayılması, kontrol ve mücadelesinin güçlüğü, insanlardaki tedavisinin uzun süre alması ve masraflı olması, hayvansal protein kaynaklarına olan olumsuz etkisi ve hayvan ve hayvansal ürünlerin ticaretine engel teşkil etmesi gibi güçlükler, Brusellozisin önemini artıran diğer faktörler arasındadır. Sunulan derlemede, insan ve hayvanlarda Brusellozisin etiyolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi, klinik belirtileri, teşhis yöntemleri ve özellikle aşılama yoluyla hastalıktan korumaya yönelik değişen Brusellozis yönetmeliği ışığında güncel bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Brucella* spp., Brusellozis, hayvan, insan

GİRİŞ

Brusellozis, *Brucella* cinsindeki çeşitli bakteri türlerinin hem evcil hem de vahşi hayvanlarda neden olduğu infeksiyonlara verilen genel bir addır. Hastalık, ülkemizde olduğu gibi dünyada da sığır ve koyun yetiştiriciliği yapılan ülkelerde yaygın olarak görülen, hem hayvan sağlığını hem de halk sağlığını tehdit eden önemli ve etkili bir zoonozdur (1-5).

Ülkemizde de sıkça rastlanan *Brucella* infeksiyonları yetiştiricilerimizin ekonomik kayıplarına neden olmasının yanında, sürdürülebilir hayvancılığımıza da olumsuz etkiler yapmaktadır (6). Hastalık temelde hayvan hastalığı olmakla birlikte, dünya çapında her yıl 500,000'den fazla insan vakası bildirilmesi nedeniyle en önemli zoonozlardan biri olarak kabul edilmektedir.

¹ Ödemiş Vetbir Polikliniği, Ödemiş, İzmir, ²Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ahmet Necdet Sezer Kampusu, 4. Eğitim Binası, 03200, Afyonkarahisar. Sorumlu yazarın e-postası: esraseker@hotmail.com. İlk isimli yazarın Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans seminerinden özetlenmiştir.

Bunun yanı sıra bakteri, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından biyolojik silah olarak geliştirilebilir patojen olarak sınıflandırılmaktadır (4-9). *Brucella* türlerinin neden olduğu Brusellozis; sığır, koyun, keçi, domuz, koç, köpek gibi hayvanlarda, özellikle uterus, meme, testis gibi genital organlara yerleşerek yavru atmalara ya da infertiliteye neden olan kronik, bulaşıcı ve nekrotik, yangısal reaksiyonlarla ortaya çıkan retikülohistiositer bir hastalıktır (2, 3, 7-9). Etkenler, infekte hayvanların sütleri, süt ürünleri, et ve et ürünleri ile insanlara da bulaştıkları ve infekte ettikleri için halk sağlığı yönünden de önemli bir mikroorganizma grubunu oluşturmaktadırlar (2, 7, 10, 11).

BRUCELLA TÜRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Brucella cinsindeki bakteriler *Proteobacteriaceae*'ların *Alphaproteobacteria* sınıfında *Rhizobiales* takımında *Brucellaceae* familyasında bulunurlar (5, 12).

B. abortus, başlıca sığırlar olmak üzere, manda, deve, geyik, at, koyun, köpek, domuz ve insanları da infekte edebilir. İnsanlar için patojenitesi bakımından *B. suis*'ten sonra gelir. *B. abortus*'ün *B. abortus* biyotip 1, biyotip 2, biyotip 3, biyotip 4, biyotip 5, biyotip 6, biyotip 7, biyotip 8 ve biyotip 9 olmak üzere dokuz biyotipi bulunmaktadır (8, 13, 14, 15). Sığır Brusellozis vakalarından sıklıkla izole edilen etken *B. abortus* biyotip 1 ve özellikle Akdeniz ülkelerinde ve ülkemizde ise biyotip 3'tür. (13, 16, 17-19).

B. melitensis başlıca koyun ve keçileri etkilemekle birlikte insan, sığır ve köpekleri de infekte edebilir. Kırsal kesimde insanların bu hayvanlarla yakın teması ve koyun-keçi sütünün geleneksel tüketim şekli nedeniyle koyun ve keçi brusellozis etkeni insan sağlığına olumsuz etkisi bakımından en patojenik türdür. *B. melitensis*'in üç biyotipi bulunmaktadır (biyotip 1, 2 ve 3) (8, 13, 15, 16).

B. suis, domuz Brusellozisinin etkeni olmakla birlikte, insan, ren geyiği, sığır, manda ve diğer bazı yabani hayvanlarda infeksiyon oluşturduğu tespit edilmiştir. *B. melitensis*'ten sonra insanlar için ikinci patojenik türdür. *B. suis*'in beş biyotipi bulunmaktadır (8, 13, 15, 16). *B. canis*, erkek ve dişi köpeklerde genital organ infeksiyonları ve dişilerde yavru atmaya neden olur. *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* kadar halk sağlığı açısından önem taşımasa da insanlara bulaşabilir. İnsan dışında diğer hayvanlara bulaştığı bildirilmemiştir (2, 8, 13, 16). *B. ovis*, koçlarda epididimitis başta olmak üzere genital sistem infeksiyonlarının etkenidir. İnsan ve diğer hayvanları infekte etmemektedir (2, 8, 13, 16). *B. neotomae*'nin doğal şartlarda sadece çöl farelerini infekte ettiği bilinmektedir (2, 16).

Bilinen bu klasik türlerin dışında, 2007 yılından beri *Brucella ceti* (*Brucella cetaceae*) yunus, balina gibi deniz memelilerinde ve *Brucella pinnipedialis* ayıbalığı ve denizaslanı gibi yüzgeç ayaklılarda izole edilen türler olarak bildirilmiştir (4, 5, 20). Diğer bir *Brucella* türü olan *Brucella microti* 2008 yılında tarla faresinden (*Microtus arvalis*) izole edilmiştir. Son olarak Brusellozis semptomları görülen 71 yaşında yaşlı bir kadının meme implantından izole edilen tür *Brucella inopinata* olarak isimlendirilmiş olup, bu tür, hayvan konakçısı olmayan ya da konakçısı bilinmeyen tek *Brucella* türüdür (5, 21, 22).

Tablo 1. *Brucella* türleri, biyovarları ve konakçıları (5)

<i>Brucella</i> türleri	Biyovarlar	Konakçı(lar)	İnsan için patojenitesi
<i>B. melitensis</i>	1-3	Koyun, keçi	Yüksek
<i>B. abortus</i>	1–6,9	Sığır	Yüksek
<i>B. suis</i>	1,3	Domuz	Yüksek
	2	Vahşi domuz,	Yok ^a
	4	tavşan	Yüksek
	5	Ren geyiği	Yok
<i>B. neotomae</i>	--	Kemirgenler	Yok
<i>B. ovis</i>	--	Ağaç faresi	Yok
<i>B. canis</i>	--	Koç	Orta
<i>B. ceti</i>	--	Köpek	Bilinmiyor ^b
<i>B.</i>	--	Su memelileri	Bilinmiyor ^b
<i>pinnipedialis</i>	--	Yüzgeç ayaklılar	Bilinmiyor
<i>B. microti</i>	--	Çöl faresi, tilki	Yüksek
<i>B. inopinata</i>		Bilinmiyor	

^aFransa'da bağışıklık sistemi baskılanmış bir avcıda *B. suis biovar 2* enfeksiyonu bir vakada tanımlanmıştır. ^bİngiltere'de bir laboratuvar kontaminasyonu tanımlanmıştır (23). İki doğal kazanılmış vaka tanımlanmış, buna rağmen enfeksiyon kaynağının hangi deniz memelisi olduğuna dair köken takibi yapılmamıştır (24, 25).

BRUCELLA TÜRLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Brucella türleri 0,5–0,7 µm eninde 0,6–1,5 µm boyunda kok, kokobasil veya kısa çomaklar şeklinde Gram negatif, fakültatif hücre içi bakterilerdir. Kenarları hafif konvex ve uçları yuvarlaktır. Boyalı preparatlarda tek tek ya da ikili, kısa zincirler veya küçük kümeler halinde görülürler. Bazen sıvı besi yerlerinden yapılan preparatlarda ise 3-5'li zincirler şeklinde görülebilirler. Hareketsiz etkenlerdir; çok küçük etkenler olmaları nedeniyle moleküler hareket etkisiyle yerlerinde titreşirler (Brownian hareket) (26, 27). Taze kültürlerden elde edilen S tipi kolonilerde ince bir kapsülün varlığı saptanmasına rağmen, pasajlar sonrasında ve R koloni formlarında bu kapsülün kaybolduğu dikkati çeker. Bu nedenle etkenler, kapsülsüz olarak kabul edilirler (4). Endospor oluşturmazlar. *Brucella* türleri aerofilik veya mikroaerofilik özellikte ve katalaz pozitif etkenlerdir. *B. ovis* ve *B. neotomae* dışındaki türler oksidaz pozitifdir. *B. ovis* dışındaki tüm *Brucella* türleri üreaz pozitifdir. MacConkey agarda üremezler. Etkenler nitratları nitritlere indirgerler (26, 27). Karbonhidratlardan asit ve gaz oluşturmadan üremekle birlikte, glukozu az miktarda kullanırlar. Sütte hafif alkali reaksiyon verirler. Jelatini eritmez ve indol oluşturmazlar. Metil red ve Voges-Proscauer testleri negatiftir. *B. suis* biyovar 1 hariç diğer biyovarlar, hidrojen sülfür (H₂S) üretmemeleri ile diğer türlerden ayrılır (26).

Brucella türleri fakültatif hücre içi mikroorganizmalar olmaları nedeniyle beslenme gereksinimleri komplekstir. Etkenlerin kültürlerine edilmelerinde dissosiyasyonu sınırlaması nedeniyle genellikle katı besiyerleri tercih edilmektedir. Besiyerlerine glukoz, karaciğer ekstresi, kan, serum veya protein katılması üreme üzerine olumlu etkide bulunur.

Bazı türlerin üreyebilmeleri için besiyerlerine tiamin, niasin, biotin, nikotinik asit ve bazen serum da eklemek gerekir. *B. ovis* ve *B. abortus* biyotip 2 üremeleri için kan ve serumla zenginleştirilmiş ortama ihtiyaç duyarlar (28). Mikroorganizmaların çoğalmasına uyarıcı bir faktör olarak eritritol de kullanılabilir (2).

Üretilmelerinde antibiyotikli-glukozlu-serumlu buyyon ve agar, Brusella buyyon ve Brusella agar, çikolata agar, albimi buyyon ve agar ve kanlı agar gibi çeşitli besiyerleri kullanılmaktadır (2, 26, 27). Etkenlerin optimal üreme ısıları 37 °C olmakla birlikte, 10–40 °C arasında da üreyebilirler. Optimal üreme pH'ları ise 6,7–7,4 arasındadır. *B. ovis* ve bazı *B. abortus* biyovaryantları ilk izolasyonlarında %5–10 oranında CO₂'ye ihtiyaç duyarlar (16, 26, 27). Koloniler inkubasyondan 2–3 gün sonra görülebilmekte ve 4–5 gün sonra 2–3 mm çapa ulaşmaktadırlar. Zenginleştirilmiş besiyerlerinde *B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis*' in ilk izolasyondaki kolonileri 3–5 günlük inkubasyon sonunda Smooth (S) formda, küçük, düzgün kenarlı, nemli, parlak, konveks, mavimsi ve yarı saydamdır. Koloniler eskidikçe matlaşır. (2). *B. ovis* ve *B. canis*'in ise ilk izolasyondaki kolonileri Rough (R) koloni formundadır. Bu koloniler sönük, sarımsı, mat ve kolay dağılılabilen bir özelliktedir (2, 26, 27). Bu iki ana S ve R formundan başka, intermedier (I) ve mukoid (M) özellik gösteren koloni varyasyonları da bulunmaktadır. Ayrıca *Brucella*ların antibiyotik ve kimyasal maddelerden etkilenmeleriyle L formları da meydana gelebilmektedir (16, 27). Etkenler sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte de yumurta akı benzeri tortu oluşturarak yavaş ürerler. R koloni formundakiler, tüp çalkalandığında granüler şekilde ortama dağılma tarzında üreme gösterirler (2).

*Brucella*lar kapsül, fimbria, plazmid, sitolizin, ekzotoksin ve proteaz gibi iyi bilinen virulens faktörlerden yoksundurlar (9). Türler ve biyotipler; bakterinin infekte ettikleri konakçı, fenotipik karakterleri, koloni görünüşleri, biyokimyasal testler, spesifik kültür ihtiyaçları, boyalara karşı olan duyarlılıkları, CO₂ gereksinimleri, H₂S üretimleri ve bir takım metabolik özelliklerine göre belirlenmektedir (2, 16, 17).

Diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi *Brucella*'ların yüzey katmanları en içteki stoplazma membranı ve bunu çevreleyen bir peptidoglikan tabaka ve fosfolipit-lipopolisakarit (LPS) proteinlerini içeren bir dış membrandan ibarettir. Hücre duvarı bakterinin stabilizasyonu için anatomik ve fonksiyonel bir bariyer olup, hastalık sırasında konak immunitesi ile ilk karşılaşan kısımdır (29).

Brucella'ların antijenik yapıları türlere göre farklılıklar göstermektedir. Farklı suşlarla yapılan karşılaştırma çalışmaları, birçok *Brucella* antijeninin tüm suşlarda ortak olarak bulunduğunu, sadece somatik LPS antijenlerinin S tipli koloni oluşturan ve oluşturmayan suşlarda önemli farklılıklar gösterdiğini, dış membran proteinlerinin (OMP) ise farklı türlerde değişik yapılarda olduğunu göstermiştir. Major antijen olan LPS antijenleri hücre yüzeyinde yer aldıkları halde, protein antijenlerinin büyük kısmı hücre içinde bulunur. S ve R formunda koloni oluşturan suşların çözünebilir ekstraktları incelendiğinde ortaya çıkan en belirgin antijenin LPS'ler (S-LPS ve R-LPS) olduğu görülmektedir. Bu önemli antijenlerin yanı sıra natif haptan (NH) ve B polisakaridi (poly-B) bulunmaktadır. Bakteride yer alan S-LPS'ler; aglütinasyon, komplement fikzasyon (KF) ve Rose Bengal (RB) testlerinde rol oynayan major antijenlerdir. NH ve poly-B haptanları ise, infekte hayvanları aşılama çalışmalarından ayırt etmede kullanılmaktadır (10, 16). *Brucella* türlerinin S tipi koloni oluşturan suşlarında (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*) A ve M epitoplarının varlığı saptanmıştır.

B. abortus ve *B. suis*'te A antijeni fazla, M antijeni az; *B. melitensis*'te ise M antijeni fazla A antijeni az miktarlardadır. Bu miktarlar oran olarak ifade edildiğinde, *B. abortus* ve *B. suis*'te A/M oranı 20/1 iken, *B. melitensis*'te bu oran 1/20'dir. Bu nedenle serolojik metotlar ile *B. melitensis*; *B. abortus* ve *B. suis*'ten ayırt edilebilmekte, ancak, *B. abortus*'u *B. suis*'ten ayırmak mümkün olmamaktadır (2).

Bütün *Brucella* tipleri pastörizasyon ısısında 10–15 dakikada, %1 fenol eriyiğinde 15 dakikada, %0,1 süblimede birkaç dakikada, %2 formalin ve %1 lizol içinde 15 dakikada ölürlür. Karanlık yerlerde, doku, süt veya uterus akıntıları içinde 75 gün, güneş görmeyen toprakta 70 gün, ahırların duvar ve döşemesinde 4 ay kadar canlı kalabilmektedirler (3, 30). İnsan idrarında en az 7 gün, hayvan dışkısında açıkta 100 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, %17 tuz içeren salamura peynirde ise 1 ay yaşayabilmektedir (2, 16, 30). Etkenler sütte birkaç gün, dondurmada bir ay, yoğurtta 22 gün canlı kalabilmektedir (2, 16) Kültürler ise -20 °C'de 3–6 ay kadar canlılığını koruyabilirler (2). Türlerin canlı kalabilme süreleri ortam sıcaklığı, nem ve güneş ışığı ile ilgilidir. Mikroorganizma 31 °C ve daha düşük güneş ışığı sıcaklığında 4,5 saat, -4 °C suda 114 gün canlı kalabilir. Kuru toprakta 4 gün veya daha az zaman yaşayabilirken, nemli toprakta bu süre 66 gündür. Aynı şekilde gübrede yazın bir gün, kışın 53 gün hayatta kalabilir (16, 30).

Brucella türleri dezenfektanlara duyarlıdır. Hipoklorit solüsyonları, %70'lik etanol, izopropanol, iyot ve fenol içeren dezenfektanlar, formaldehitli antiseptikler etkili dezenfektanlar arasındadır (15, 29).

SİĞİRLARDA BRUSELLOZİS (Brusellozis, Bang's Disease, Infectious Abortion)

Sığır Brusellozisi; gebeliğin geç dönemlerinde abortus, ölü ya da düşük doğum ağırlıklı buzağılar, infertilite ve süt veriminde azalma gibi nedenlerle ciddi ekonomik kayıplarla sonuçlanan en önemli zoonoz hastalıklardandır (3, 4, 16, 18).

Sığırlarda infeksiyonun primer etkeni *B. abortus* olup, ayrıca etken; manda, bizon, koyun, domuz, deve, geyik, at, köpek ve insanları da infekte edebilmektedir (14, 31). Bazı ülkelerde, özellikle Güney Avrupa ve Batı Asya'da sığırların koyun ve keçilerle birlikte tutulduğu yerlerde sığır brusellozisinin nedeni *B. melitensis* de olabilmekte, nadiren *B. suis* de sığırdaki meme bezlerinde kronik infeksiyona yol açabilmektedir (3, 16).

Yavru atmalar ve dölleme bozuklukları sebebiyle sığırcılık işletmelerinin yetiştirme ve damızlık yenileme programlarının bozulması, hasta ve infekte damızlıkların üretim zincirinin dışında kalması, iki buzağılama arası zamanın uzaması, yavru atan ineklerde retentio secundinarum, metritis ve infertilite gibi komplikasyonların artması, hastalığın latent şekillerde de seyretmesi nedeniyle mücadelenin çok zor, masraflı ve zaman alıcı olması, etkenin doğrudan doğruya veya bulaşık hayvansal gıda maddeleri aracılığıyla insanlara da bulaşık ciddi hastalık yapması, iç ve dış pazarlarda damızlık ve hayvansal ürün ticaretini kısıtlaması gibi nedenlerle Brusellozis gerek ekonomik açıdan, gerekse insan sağlığı açısından oldukça önem taşır (3, 16, 32).

Sığır Brusellozisinin tarihçesine bakıldığında, ilk olarak Bernard Bang'ın 1897 yılında Danimarka'da bakteriyi izole etmeyi başardığı bilinmektedir. Abortusa sebep olan bu bakteriye "Bang'ın basilleri" ya da "abort basilleri" denmiştir (33, 34). Bang'ın basilleri 1918 yılında Amerika'da Alice Evans tarafından Bruce'un *Micrococcus melitensis* ile arasındaki yakınlık ortaya konana kadar tanınmamıştır. Bu tarihte iki etken arasındaki ilişki tanımlanmış, basillere onları ilk izole eden Bruce'un anısına *Brucella* ismi verilmiştir. (4). Bu mikroorganizmaların üremeleri için CO₂'ye gereksinim gösterdikleri ve ineklerde abortus yapan etkenin *B. abortus* olduğu ortaya konulmuştur. Bang ve Stribolt birlikte çalışmalarını sürdürerek 1897'de etken izolasyonu ile birlikte infeksiyonu gebe sığırlara ve koyunlara deneysel olarak nakletmişlerdir. Ülkemizde ise sığırlardaki Brusellozisi laboratuvar çalışmaları sonucunda ilk ortaya koyan, 1931 yılında Zühtü Berke olmuştur (2).

Hastalığa süt hayvanı yetiştirilen hemen her ülkede sıkça rastlanır (2). Brusellozis, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Teşkilatı (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslar Arası Salgın Hastalıklar Ofisi (OIE) tarafından dünyada en yaygın zoonozlardan biri olarak kabul edilmektedir (8, 16). İnfeksiyon ülkemizde hem hayvanlarda hem de insanlarda ihbarı mecburi hastalıklardandır (35, 36). Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ülkeleri, Avustralya ve Yeni Zellanda'da yıllar süren yoğun çabalarla Brusellozis büyük ölçüde eradike edilmiştir. Buna karşın bazı Güney Avrupa ülkelerinde özellikle Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu, Batı Asya'nın gelişmekte olan ülkelerinde, Hint Yarımadası, Afrika, Orta ve Güney Amerika'nın bir kısmında insan ve hayvanlarda yaygınlığını sürdürmektedir (8). Avrupa'da Almanya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, Hollanda, İngiltere, İrlanda, İsveç ve Lüksemburg Brusellozisten ari ülkelerdir. Fransa'nın yedi bölgesi ile İspanya'nın iki bölgesinde hastalık eradike durumdadır. Ermenistan, Azerbaycan, Irak, Suriye, Arnavutluk, Makedonya, Bosna-Hersek ve Sırbistan'da ise Brusellozis yaygındır (3).

Hayvanlardan izole edilen *Brucella* türleri ve biyovarları ülkeden ülkeye farklılık gösterebileceği gibi, bir ülkenin değişik bölgeleri arasında da farklılıklar gözlenebilmektedir. Hastalığa neden olan baskın *Brucella* tür ve biyotiplerinin belirlenmesi infeksiyonun epidemiyolojisi ve kontrol çalışmaları açısından oldukça önem taşır. Türkiye'de sığır Brusellozis etkenlerinin biyotiplendirilmesine yönelik yapılan araştırmalarda, izole edilen suşların *B. abortus* biyotip 1 ve daha sık olarak da biyotip 3 olduğu gösterilmiştir (19, 37, 38).

İnfeksiyonda bulaşma, başlıca sindirim sistemi, mukoz membranlar, sağlam veya portantreli deri, konjunktiva, çiftleşme ve sağım sırasında memelerin kontaminasyonu ile meydana gelmektedir (2, 16, 31). Hastalık hayvancılığın ilkel şartlarda yapıldığı, etkin koruma tedbirlerinin uygulanmadığı ülkelerde, yeterli ısı işlem görmemiş et ve süt ürünleri, atık fetuslar ve genital akıntılarla insanlara ve hayvanlara bulaşmaktadır (16). İnfekte sperma ile suni tohumlama da bulaşma da etkili bir diğer kaynaktır (31). Hayvanlarda, *B. abortus* genellikle infekte hayvanların plasentası, fötüs, fötal sıvılar ve vaginal akıntılarla temas sonrası bulaşır. İnfekte hayvanlar etkeni en çok doğum ve abortla saçsalar da; bakteri aynı zamanda süt, idrar, sperma, dışkı ve eklem sıvılarında da bulunur. Yavru atıldıktan veya doğduktan sonra akıntılar içinde de çok fazla miktarda mikroorganizma bulunur, miktarı genellikle bir-iki hafta içinde azalır. Mikroorganizmalar, sütle sığırın laktasyonu boyunca ve bazen aralıklı olarak saçılmaya devam eder ve infekte inekler kronik taşıyıcıdırlar. Sütle etkenin çıkışı laktasyonun sonuna doğru fazlalaşır (14).

Hayvanların çoğunluğu doğumdan sonra kolostrum ve sütle ilk hafta fazla sayıda (200000/ml) mikroorganizma çıkarırlar. Sonraları ise az sayıda çıkarılan mikroorganizmalar sütte altı ay veya daha fazla süre de bulunabilir (2, 14).

Hastalık sürüye dışarıdan alınan infekte hayvanlar aracılığı ile de girer. Gerek sığırdan sığıra, gerekse başka hayvan türlerine ve insanlara infeksiyonun geçebilmesinde vücudun duyarlılığı, mikroorganizmanın virulansı ve alınan mikroorganizmanın miktarı önemlidir. Hastalığın sürüye girmesinde etkili diğer faktörler ise, sinek, sivrisinek, tahtakurusu, kene, pire gibi eklem bacaklılar ile yabani tavşan, sıçan ve fare gibi kemiricilerdir (2).

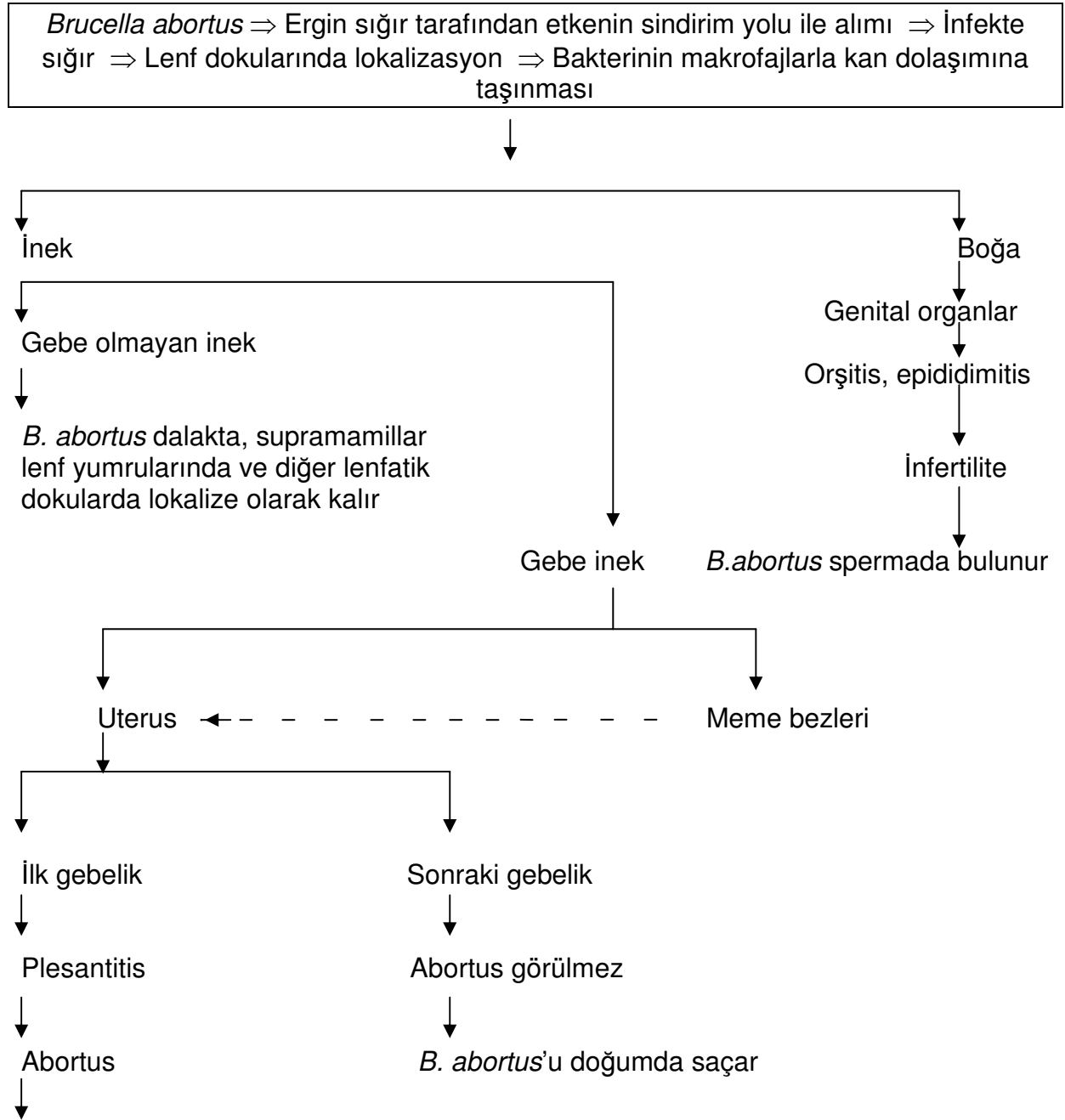
Hayvanların yaşı ilerledikçe infeksiyona duyarlılık artar. Cinsel olgunluğa erişen hayvanlarda hastalık yerleşerek uzun yıllar kalabilir. Hayvan türleri arasında *Brucella* hassasiyeti açısından hayvanın ırkı da önemlidir. Örneğin; etçi sürülerde Brusellozis görülme sıklığı sütçü sürülere göre daha düşüktür. Aynı zamanda sürünün bağışıklık düzeyi, kalabalık ve sıkışık olması da hastalığın sürüye girişini ve şiddetini etkileyen önemli epidemiyolojik faktörlerdir (30).

Hastalığın insanlara bulaşma şeklinin en çok infekte hayvanlardan sağlanan besinlerle olduğu göz önüne alınırsa Brusellozis'in besin kaynaklı hastalıklar kategorisine de girdiği kabul edilir (39). İnfekte materyallerle temas, etkenlerin inhalasyonu, hayvan sağaltımı ya da aşılması sırasında yapılan uygulama hataları, infekte ellerin göz ve ağızla teması ve laboratuvar kazaları infeksiyonların insanlara bulaşmasında etkili diğer nedenlerdir (2, 16, 39).

Her *Brucella* türünün tercih ettiği doğal bir konakçısı vardır ve etken doğal öncelikli konakçısından farklı bir konakçıya kolayca geçemez. Eğer bir *Brucella* türü doğal öncelikli olmayan bir konakçıyı infekte ederse, etken uterus ya da fetal membranlara yerleşmek yerine, meme bezleri veya retikuloendotelial sistem dokuları gibi farklı organ ve dokulara yerleşir. Sonrasında da bakteriyemi gelişir (40).

Brucella infeksiyonlarının en önemli özelliği; etkenin hem retikuloendotelial sistemin fagositik hücrelerinde hem de trofoblastlar gibi fagositik olmayan hücrelerin içinde çoğalabilmesidir (9). Makrofajlar, dentritik hücreler ve trofoblastlar *Brucella*'lar için önemli hedef hücrelerdir (41). Bakterinin hedef hücrelere ulaşması için solunum sistemindeki mukozal bariyeri, ürogenital sistemi ya da sindirim sistemini geçmesi gerekir. *B. abortus* intestinal mukozaya invazyonunu membranöz hücreler (M-hücreleri) aracılığıyla yapar. Epitel hücreleri içindeki fagositler, etkenin epitelyal göçünü, mukoza bağ dokusuna ve submukozaya taşınmasını sağlar. Fagositoza duyarlı hale gelmiş bakteri komplement ya da Fc reseptörleri aracılığı ile fagosite edilirken, fagositoza duyarlı hale gelmeyen etkenler lektin ve fibronektin reseptörlerinin etkileşimi ile hücreleri ele geçirir. Oponize bakteri genellikle aktive makrofajlar tarafından hücre içinde çoğalmaya başlamadan öldürülür. Oponize olmayan mikroorganizmalar ise genellikle hayatta kalıp, kendisini alan makrofajın içinde çoğalarak hedef hücrelere ulaşır (18, 41). Böylece hastalık lenf yumrularına gelmiş olur ve lenfatik kanal vasıtasıyla sistemik infeksiyon şekillenir. *B. abortus*'un hücre içinde hayatta kalması intrafagozomal çevrenin asitliğe dayanıklılık yeteneğine bağlıdır (41). Özetle, *Brucella* türlerinin hayat döngüsü spesifik iki safha içerir:

Birincisi; fagositik makrofajlarda etkenin hayatta kalması ve çoğalması ile kronik infeksiyonlara yol açması, ikincisi ise; reproduktif sistemin fagositik olmayan epitel hücrelerinde patolojilere ve abortusa neden olmasıdır (9).



B. abortus fötusta, plesantada, fötal sıvılarda ve uterus akıntılarında bulunur

Şekil 1. Ergin sığırdaki Brusellozisin gelişimi (27)

Brusellozis temelde seksüel erginliğe erişmiş hayvanların hastalığıdır (28). Etkenin gebe uterusu, meme bezlerine ve erkekte genital organlara affinitesi vardır. *B. abortus*'un yüksek konsantrasyonda eritritol ve steroid hormon içeren gebeliğin son üç aylık dönemindeki uterusu güçlü bir yönelimi vardır. Eritritol bakterinin hayatta kalmasını sağlar.

Çünkü etken bu maddeyi karbon ve enerji kaynağı olarak kullanır (18). Eritritol plesantada ve erkek sığır, koyun, keçi ve domuzların genital sisteminde bulunur, ancak insanlarda yoktur (28). Fetal plesantal dokulara birincil invazyon olarak nitelendirilen eritrofagositik trofoblastik hücreler koryonik villilere lokalize olur ve kotiledonların arasına yayılır. Etkenin burada çoğalması; villilerde yağ dejenerasyonu ve otolize (2), yangılı hücrelerin infiltrasyonuna, trofoblastik hücrelerde nekroza, vaskülitise, allantoyik koryonda ülserasyonlara sebep olur (18). Fibrinopruvent eksudat, fetal ve maternal zarlar arasındaki bağlantının gevşemesine, fetal membranların ayrılmasına ve sonuç olarak fötüsün beslenmesini ve gelişimini engelleyerek yavrunun atılmasına veya ölümüne yol açar. Fetal membranların ayrılması yavrunun ölümüne yol açtığında yavru mumifiye olur ve etrafı kalın yapışkan bir eksudatla çevrilir. Bu sırada, mikroorganizmalar koryon ile allantoyis zarları arasındaki bağ dokuyu, ayrıca göbek kordonunu da infekte ederler. Etkenler, anne karnındayken yutulmak ya da kan dolaşımına geçmek suretiyle yavrunun vücuduna girerler ve fötüsün midesinde, ince barsakları ile parankimatöz organlarında yangısal reaksiyonlara neden olurlar. Eğer infeksiyon gebeliğin son döneminde olursa, yavru doğabilir. Fakat yavru septisemi ve konstitusyonel bozukluklar sonu ölür. Yavru yaşayabilirse hastalığa karşı bir bağışıklığı olmadığından cinsel olgunluğa erişince aynı infekte olmayan anneden doğan yavrular gibi infeksiyona karşı duyarlıdır (2).

Meme bezleri de kontamine süt aracılığı ile infeksiyon geçişinde diğer önemli bir yere sahiptir. *B. abortus*, makrofajların intersitisyel doku arasına birikmesiyle multifokal intersitisyel mastitise sebep olur (18). Kronik Brusellozis vakalarında organizmaların eklemlere ya da omurlar arasındaki disklere de lokalize olabildiği bilinmektedir (27).

Hastalığın inkubasyon süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilen çeşitlilikler gösterir. Bu durum; mikroorganizmanın giriş yolu, sayısı, hayvanın yaşı, aşıllı olup olmaması ve gebelik durumuyla ilişkilidir (30, 42). İnkubasyon süresinin çok değişmesi ve hayvanın cinsel olgunluğa erişinceye kadar seropozitifliğinin tanımlanamaması, hastalığın kontrol çalışmalarını boşa çıkarmaktadır. İnfekte sürülerde yaklaşık sığırların %15'i serolojik olarak pozitif olmadan önce abort yaparlar. İnfekte düveler de infeksiyonu sürdürür ve ancak ilk doğumlarından sonra seropozitif olurlar (8).

Gebe olmayan ineklerde hastalık genellikle herhangi bir klinik belirti göstermez. İnfeksiyonun başlangıcında vücut ısısında çok az bir yükselme olduğundan farkına bile varılmayabilir (2). Yetişkin infekte gebe ineklerde ise, çoğunlukla gebeliğin 5. ve 9. aylarında abortusla sonuçlanan plesantitis gözlenir. Abort olmasa bile, plesanta, fetal sıvılar ve vajinal akıntılarda mikroorganizma 2–4 hafta bol miktarda bulunur (27). Abortus veya doğumdan sonra vaginal mukoza kanlı bir görünümde olup, kırmızı renkte nodüller içerir. Vajinada mukoid veya mukoprulent yapıda, zaman zaman akıntı şeklinde dışarı çıkarılan, gri-beyaz ve kötü kokulu bir sekret toplanır. Normal durumlarda bu akıntı 1–2 hafta içinde azalır ve sonraları kesilir (2). Hayvanların sonraki gebelikleri genellikle tamamlanır, abortusa rastlanmaz. Doğan buzağı infekte olmasına rağmen normal görünür (27, 31), fakat uterus ve meme infeksiyonları tekrar görülebilir (14, 30).

Bazı tropikal ülkelerde bacak eklemlerinde yaygın görülen higroma, hastalığın klinik tablosunda genellikle rastlanan bir semptomdur.

Higroma sıvısı bol miktarda etken içerir (27, 30). Etken eklemlere, tendon zarlarına, bursa ve mukozalara yerleşir ve buralarda kronik iltihaplanmalara neden olur. Daha çok diz ekleminde veya daima tek eklemden artrit görülür (2).

Akut infeksiyonlarda, vücuttaki lenf nodüllerinin çoğunda etken bulunur. Meme bezleri ve onlara bağlı lenf nodülleri de sıklıkla infektir ve etken bu nedenle sütle de atılır. Laktasyonda olmayan hayvanların da, meme salgılarında etkenin bulunduğu gösterilmiştir (31, 40). Meme ve meme üstü lenf nodüllerinde çok az ineğin iyileşebildiği inatçı bir infeksiyon görülür (30) ve süt verimi azalır (14).

İnfekte hayvanların nekropsilerinde genital sistem, meme, meme üstü lenf nodülleri, diğer lenf dokuları, bazen eklemler ve sinoviyal zarlarda granülatöz yangı dikkati çeker. Abort sonrası hafif ya da şiddetli endometritis görülebilir. Plesanta genellikle kalınlaşmış, ödemli ve yüzeyi eksudatla kaplı olabilir (14). İnfekte uterusunda bulunan, sarıdan kahverengiye değişebilen renkteki bu eksudat değişen miktarlarda fibrin ve nekrotik döküntü içerir (18). Kotiledonlar, kalınlaşmış odaklar ve ıslak görünümüyle tipik kayış gibidir. Bölgesel lenf yumruları genişlemiştir. Meme bezlerinde de lezyonlar vardır. Bazı aborte fötüsler normal görünür, bazıları otolizedir ya da değişen ölçülerde deri altı ödem vardır ve vücut boşluklarında kanlı sıvı bulunabilir. Karaciğer büyümüş ve rengini kaybetmiş, akciğerlerde ise fibröz plöritis ve pnömoni tablosu gözlenebilir (14, 42).

Histopatolojik olarak; plesantadaki birincil hedef olan trofoblastik hücrelerin şişkin ve etkenle dolu olduğu görülür. Endometriyumda ciddi bir nötrofil, lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil birikimi vardır. Yangısal reaksiyon, multifokal erozyon veya yüzeysel ülserasyonla beraberdir (18).

Boğalarda ise apselli orşitis, epididimitis ve diğer genital dokularda da yangı vardır. Cinsel istekte azalma ve sperma kalitesinde bozulmaya yol açan orşitis tek taraflı ya da çift taraflı olabilir (30). İnfekte hayvanlarda orşitis veya epididimitise bağlı sterilite görülür (14). Penis kızarıktır ve bazen üzerinde darı tanesi büyüklüğünde kırmızı kabarcıklar gözlenir. Testis ve testisi saran katmanların yangısı sonucu başlangıçta ağrılı, 3-4 hafta sonra ağrının kaybolduğu, sonrasında da yerini sertliğe bırakan bir ödem şekillenir (2).

Boğaların nekropsisinde; skrotumda orşitise bağlı tek ya da çift taraflı şişlik, epididimitis ve apseler görülebilir. Ancak otopside görülen lezyonların hiçbiri patognomonik değildir (14, 18).

Brusellozis'in asıl klinik semptomları olan abortus, plesantanın düşmemesi, ölü doğum, orşitis ve artrit gibi bulgular başka hastalıklarda da yaygın olarak görülmektedir (43). Brusellozis tanısı koyulurken Salmonellozis, Klamidiyozis, Kamplobakteriyozis, Trikomoniyazis, Q humması ve bazı viral hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır (30).

Brusellozis'in teşhisi genellikle birkaç metodun kombinasyonu şeklinde uygulanır. Yüzyıldan daha fazla bir süredir çalışmalar devam etmesine rağmen, henüz tam ve eksiksiz tanımlayıcı bir test tekniği mevcut değildir (43). Hastalığın patognomonik bir bulgusu olmadığından, genellikle vücut sıvılarında, dokularda, organlarda ve kan serumunda çeşitli laboratuvar yöntemleriyle hastalık teşhis edilmeye çalışılır.

Hastalığın tanısında sürünün bulunduğu şartlar, hastalığın hikayesi, infeksiyon bulunulan bölgedeki görülme sıklığı ve kullanılan laboratuvar yöntemlerinin duyarlılığı ve güvenilirliği gibi konular bir bütün halinde değerlendirilmelidir (30). Bakteriyolojik, serolojik ve patolojik inceleme yöntemlerinin birlikte kullanımı teşhisin daha doğru konmasını sağlayabilir (30). Bununla birlikte Brusellozisin teşhisinde, etkenin uygun besiyerinde üretilip izole edilmesi "altın standart" olarak kabul edilir (7, 8, 34).

Aborte olmuş fötüs, fötusun mide içeriği, dalak, akciğer gibi iç organ parçaları, lenf yumruları, yavru zarları, kotiledonlar, uterus akıntıları, vajinal sıvılar, eklem sıvıları, kolostrum, süt, serum ve sperma örnekleri teşhis amaçlı yararlanılan materyaller arasındadır (2, 28, 43). Bu materyallerden hazırlanan frotilerin boyanmasında en yaygın kullanılan yöntemler Ziehl-Nielsen boyama, Köster boyama ve Stamp boyama yöntemleridir (43). Ziehl-Nielsen boyamada etkenler, mavi zeminde kırmızı renkte, tek, çiftli bazen de küçük gruplar halinde kısa çomaklar ya da kokoid çomaklar şeklinde, Köster boyama yönteminde ise mikroorganizmalar mavi zemin üzerinde portakal kırmızısı renkte görülürler. *Brucella* türlerinin, *Clamydophila abortus* ve *Coxiella burnetii*'den ayırımına olanak sağlayan Stamp boyamada ise etkenler yeşil zeminde kırmızı kokoid çomaklar şeklinde görülürler (2).

Teşhis materyallerinden etkenin izolasyonunda genellikle *Brucella* selektif supplement ilave edilmiş *Brucella* selektif agar ve Farrell agar, serum dekstroz agar, Tween dekstroz agar ile %5-10 oranında koyun kanı içeren kanlı agar yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk izolasyon için, ekimlerin yapıldığı besiyerleri %5-10 oranında CO₂ içeren ortamda, 37 °C'de 5-7 gün süreyle inkube edilirler (2, 27). Inkubasyonun 3. gününden itibaren görülmeye başlayan koloniler, inkubasyon sonunda S formunda, küçük, düzgün kenarlı, nemli, parlak, konveks, mavimtırak ve yarı saydam iken, eskidikçe matlaşırlar ve R formuna dönerler (2, 28, 40). Yeterli inkubasyon süresi sonunda agarda üremiş *Brucella* şüpheli kolonilerden Gram boyama yapılır. Gram negatif kokoid çomak şeklinde görülen etkenlerin oksidaz, katalaz ve üreaz aktiviteleri belirlendikten sonra izolatların identifikasyonu ve biyotiplendirmesi yapılır (2, 27).

Günümüzde çok yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, infeksiyonların teşhisinde deneme hayvanlarından da yararlanılabilmektedir. Elde edilen saf kültür ya da kontaminasyon riski olmayan marazi maddelerden hazırlanan süspansiyonlar iki adet erkek kobaya periton içi olarak verilir. Kobaylardan biri 3. Haftada, diğeri ise 6. Haftada öldürülerek, lenf yumrularında şişme, dalakta büyüme, karaciğerde nekrotik odaklar, epididimitis, testislerde apse varlığı incelenir ve bu organlardan tekrar izolasyona gidilir. Ayrıca, enjeksiyonu takiben 5 gün içerisinde kobaylarda orşitis şekillenmesi (Strauss Reaksiyonu) tanıya yardımcıdır (2).

Hastalığın serolojik teşhisi amacıyla, mikroorganizmanın ilk izolasyonundan beri birçok test geliştirilmiştir. Brusellozis ilk kez 1897 yılında Wright ve Smith tarafından basit bir tüp aglütinasyon testiyle serolojik olarak teşhis edilmeye başlanmış (44) ve günümüzde kompleks antijen-antikor bağlanma testlerine kadar gelinmiştir. Buna rağmen bugüne kadar %100 doğru sonuç veren bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle genellikle serolojik teşhis birkaç testi içermekte, yüksek duyarlılıklı bir tarama testi ve ardından spesifitesi yüksek bir onaylama testi kullanılması önerilmektedir (34, 43).

Brucella türleri, *Francisella tularensis*, *Campylobacter fetus*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica* (özellikle serotip O9), *Escherichia coli*, bazı *Salmonella* türleri, *Pasteurella* spp., *Leptospira* spp., *Bacillus* spp. ile ortak somatik antijenler içerirler (28). Kros reaksiyonları doğuran bu etkenlere ait nonspesifik antikörleri elimine etmek için ısı ile muamele, asitleştirme, 56 °C'de yavaş aglütinasyon ve pH'sı 4 olan antijen kullanma gibi yöntemlerden yararlanır (2).

Serolojik testler sayesinde hem çok sayıda hayvanın taranması, hem de uygulanan aşının etkinliğini denetlemek mümkündür. Serolojik teşhisde unutulmaması gereken nokta; ergin S19 aşısıyla aşılanan dişi sığırların aşılama tarihinden 6 ay sonra, genç S19 aşısıyla aşılanmış 4–8 aylık dişi yavruların ise aşılama tarihinden 12 ay sonra muayene sonuçlarının güvenilir olacağıdır. Ayrıca doğum yapan hayvanlardan serolojik muayene için kan, doğumdan en az iki hafta sonra alınmalıdır (45).

Brusellozisin serolojik teşhisinde Rose Bengal Plate test (RBPT), serum aglütinasyon testi (SAT, Wright test), süt serumu ile lam ve tüp aglütinasyon, vajinal mukusla aglütinasyon, seminal plazma ile aglütinasyon testleri, süt halka testi (SHT), komplement fikzasyon testi (KFT), Coombs (antiglobulin) testi, pasif hemagglütinasyon testi, flouresan polarizasyon testi, flouresan antikör testi (FAT), ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) ve ERIFA (Enzymatic Rapid Immunofiltration Assay) gibi pek çok testten yararlanılmaktadır (2, 34, 43, 46, 47).

RBPT, SAT, KFT ve süt halka testlerinde kullanılan bütün antijenlerin hazırlanmasında *B. abortus* biyovar 1 Weybridge suş No 99 ya da USDA suşu 1119–3 kullanılır. Bu testler için standart referans serum ise OIE uluslar arası referans standart serumu (OIEISS-Office International des Epizooties International Standard Serum) olup, bu serum, WHO ikinci uluslar arası anti-*Brucella abortus* serumu (ISAbS-International Standard Antibrucella Serum) olarak da isimlendirilmiştir (16, 35). Bu serumun 1ml'sinde 1000 internasyonal antikör ünitesi bulunmaktadır (2).

RBPT, Rose Bengal, Brillant Green ya da Crystal Violet gibi boyaların herhangi biri ile boyanmış, *Brucella* antiserumu ile standardize edilmiş, *B. abortus* S99 suşundan üretilmiş inaktif bir süspansiyon olan RBPT antijeninin kullanıldığı ve kan serumu ile yapılan bir aglütinasyon testidir (30). Antijenik süspansiyonun pH'sı 3,65±0,05'e ayarlandığından asidik pH IgG1 antikörlerini aglütine eder (27, 35). Brusellozisin teşhisi için uygun bir tarama testidir, ancak, sonuçlar SAT, KFT ya da ELISA gibi onaylama testleri ile doğrulanmalıdır (27, 34).

SAT, etkenin fenol salinde (%0,85 NaCl ve %0,5 fenol) süspansiyonu ile hazırlanan antijenin pH'sı 7,2 gibi nötre yakın bir değer olması nedeniyle, IgM antikörlerini çok iyi saptayabilen, ancak IgG antikörlerini saptamada özgünlüğü daha düşük olan bir aglütinasyon testidir (35, 43). Duyarlı bir test olmasına rağmen, diğer testlerle kombine olarak kullanılması önerilir (43).

SHT, etkenin fenol salin (%0,85 NaCl, %0,5 fenol) içindeki süspansiyonun hematoksilen veya trifenil tetrazoliumla boyanması ile hazırlanan, birbirlerinden kırmızı ve mavi renkli olmalarıyla ayırt edilen iki çeşit antijenin kullanıldığı bir sürü tarama testidir (2). Türkiye'de hematoksilen (kırmızı) ile boyanmış antijen kullanılmaktadır (35).

Mastitisli sütler, kolostrum ya da geç laktasyon döneminde alınan normal olmayan sütlerle çalışıldığında yanlış reaksiyonlar vermeye yatkın bir testtir. Bu tip problemlere rağmen ucuz bir tarama testi olmasından dolayı diğer testlerle bir arada olmak üzere günümüzde kullanılmaktadır (34, 43).

KFT antijeni, fenol-salin (%0,85 NaCl ve veronal bufferda %0,5 fenol) içindeki bakteriyel süspansiyondan oluşur (35). Uygulanması karmaşık, iyi laboratuvar olanakları, yeterli ve eğitimi personel gerektiren bir test olmasına rağmen, büyük ölçüde kullanılan ve onaylama testi olarak kabul edilen bir teşhis yöntemidir (30). IgG antikorlarını etkili bir şekilde saptar ve testin spesifitesi yüksektir. *B. abortus* S19 kökenli antikorların ayırımını yapamama ve pahalı bir test olma gibi dezavantajlarına rağmen Brusellozisin kontrol ve eradikasyon programlarında geniş ölçüde kullanılmaktadır (34, 43).

Coombs (Antiglobulin) testi, klinik olarak Brusellozisten şüphe edilen, ancak özellikle SAT'da sero-negatif sonuç veren hayvanlara uygulanan ve inkomple antikorları tespit etmek için kullanılan hassas bir testtir (27).

Bakterinin LPS antijeni ile kaplı, tannik asitle duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerinin kullanıldığı bir diğer test olan pasif hemaglütinasyon testi ile nanogram düzeyindeki immunoglobulinleri saptamak mümkündür (48).

Flouresan polarizasyon testi, florokrom ile işaretili çözelti içindeki az miktardaki çözünür antijen ile, antikoruyla kompleks oluşturmuş antijen molekülü arasındaki rotasyonel farklılıklara dayanmaktadır. Reaksiyona girmeyen reaktiflerin ortamdaki uzaklaştmasını gerektirmeyen, bu nedenle hızlı, taşınabilir ekipmanla yapılabilen, laboratuvar ve sahada uygulanabilir olan bir testtir (43, 49).

Ftal membranlarda ve atık materyallerinde antijeni belirlemek için kullanılan bir diğer test ise FAT'tır (50).

Brusellozisin serolojik teşhisinde indirekt ELISA (iELISA) ve kompetatif ELISA (cELISA) da yaygın olarak kullanılmaktadır (43). Duyarlı bir test olarak kabul edilen iELISA'nın, patojen *B. abortus* kaynaklı antikorlar ile *B. abortus* S19 aşısı sonucu oluşan antikorları ayırma yeteneğinin zayıf olması en önemli dezavantajdır. Primer bağlanma testlerinden biri olan ve monoklonal antikor ilave edilerek yapılan cELISA ise, iELISA'ya göre daha spesifik bir test olarak kabul edilir. Test, *B. abortus* S19 aşısına karşı gelişen rezidüel antikorlara bağlı reaksiyonların pek çoğunu elimine etme yeteneğine de sahiptir (51, 52). cELISA'nın *B. abortus* için sığırlarda spesifitesi %100 ve *B. abortus* S19 ile aşılı hayvanlarda ise spesifitesi %97 olarak kabul edilir (30).

Brusellozisin kontrolünde yüksek spesifite ve sensitivite gösteren yeni teşhis metotlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulması, son yıllarda çiftlik hayvanlarında hastalığın taranmasında ERIFA'yı kullanılabilir kılmıştır. Testin basitliği, çabukluğu, yüksek sensitivite ve spesifitesi ve farklı infeksiyon ajanlarının teşhisi için adapte olabilirliği ile yeni teşhis yöntemlerine alternatif olabileceği bildirilmiştir (46, 53).

Saf hayvan populusyonlarında ve insanlarda, infeksiyon ajanların serolojik yöntemlerle teşhisinde, hatalı serolojik sonuçlar sık karşılaşılan sorunlar arasındadır.

Populasyonların genetik çeşitliliği yüzünden bazı hayvanlar *Brucella* türlerine maruz kaldığında yanlış negatif sonuçlara neden olan düşük düzeyde antikor cevabı verirken, diğer hayvanlarsa bazı geleneksel testlerde prozon fenomenine neden olacak kadar yüksek derecede antikor cevabı verebilirler. Yüksek derecede alınan antikor cevapları, kros reaksiyon veren mikroorganizmalar nedeniyle doğal olarak oluşan antikor düzeyini de yükseltir. Yüksek antikor yanıtı *Brucella* türleri ile kros reaksiyon verebilen *Francisella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Pasteurella* ve *Yersinia enterocolitica* (özellikle serotip O9) gibi mikroorganizmaların endemik olduğu yerlerde yanlış pozitif reaksiyonlara neden olur. Bu durumda, serolojik testlerde çeşitli değişiklik ve düzeltmeler yapılarak, sorun ortadan kaldırılmaya çalışılır (34).

Brucella türlerinin identifikasyonunda bakteriyofajlarla tiplendirme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Günümüze kadar gübre, fötüs, *Brucella* stok kültürleri ve insan kanı gibi çeşitli materyallerden çok sayıda faj izolasyonu yapılmakla birlikte, Rusya'da izole edilmiş olan Tibilisi (Tb) fajı referans olarak tip tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Tibilisi fajı yalnız *B. abortus* üzerine etkili iken, Weybridge fajı *B. abortus* ve *B. suis*, Berkeley fajı ise *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* üzerine etkili fajlardır (2).

Brusellozisin teşhisi amacıyla, genel olarak "Brucellin" adı altında toplanan, inaktive edilmiş ve saflaştırılmış bakterilerin 21 günlük kültür süzüntüleri veya ticari olarak hazırlanmış saflaştırılmış rekombinant bakteri proteinlerini içeren ve deri testi şeklinde uygulanan alerjik testler de kullanılmaktadır (49). Aşılammış hayvanlara uygulanan ve duyarlı hayvanlarda deride temel değişikliklere yol açan alerjenler, serolojik testlerle birlikte kullanıldığında hem akut hem de kronik Brusellozisin teşhisinde değerli bilgiler verir (54). Ayrıca alerjik testler, özellikle Brusellozisten arı bölgelerde, *Yersinia enterocolitica* O9 infeksiyonuna bağlı yanlış pozitif serolojik reaksiyonları kolaylıkla ayırt edebilme ve değerlendirmede de destek bir uygulama olarak kabul edilmektedir (30).

Brucella türlerinin konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmasında karşılaşılan bazı güçlükler nedeniyle, son yıllarda etkenlerin cins, tür ve biyotip düzeyinde identifikasyonuna yönelik moleküler teknikler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (19, 55, 56, 57). Bu tekniklerden *in vitro* DNA amplifikasyonunun yapıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Bu teknik, örneklerin kültürünü takiben izolatlara uygulanabileceği gibi (56), izolasyona gerek duyulmadan kan, süt, vajinal akıntı ya da atık fötüs doku örneklerinden etkenin aranmasına yönelik direkt PZR şeklinde de yapılabilmektedir (58).

Brucella'lar fakültatif hücre içi mikroorganizmalar olmaları nedeniyle infekte hayvanlarda antibiyotik tedavisi başarılı olmadığı gibi ekonomik de değildir. Ayrıca tedaviyle portörlük ortadan kaldırılamamaktadır. Bu nedenle hasta hayvanlar tedavi edilmez, sağlıklılardan ayrılarak kesim için mezbahaya sevk edilir. Hastalık Türkiye'de, 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu'na göre bildirim zorunlu ve tazminatlı infeksiyonlardandır (2, 35).

Hastalığın sığırlarda sağaltımının olmaması nedeniyle, Brusellozisten koruma ve sürüye infeksiyonun girmemesi oldukça önemlidir (16, 30). Hastalığın kontrolünün haklı gerekçeleri; sürü sağlığı, halk sağlığı ve gıda ekonomisinde yol açtığı ciddi kayıplardır.

Bu kayıplara ticarete kısıtlamalar (yüksek potansiyele sahip ihracat pazarlarındaki engellemeler), hasta hayvanların imhası ve sağlıklıları ile değiştirilmesi ile aşılama giderleri gibi durumlar dahildir. Ayrıca, hayvan sektörünün üretkenliğini kısıtlaması (infertilite, sterilite, abortus vb.) ve insanlarda medikal tedaviye bağlı ekonomik kayıpların miktarını ölçmek de oldukça zordur. Brusellozis infeksiyonu bir sürüye girdikten sonra tekrar sürünün hastalıktan ari hale getirilmesi güç, zaman alıcı ve masraflıdır (4, 8, 16, 59).

Sürüye infeksiyonu sokmamak, reaktörleri elimine etmek, hijyenik önlemler almak ve hayvanları bağışık kılmak gibi temel uygulamalar, hayvanların *Brucella* infeksiyonlarından korunmasında etkili olabilecek önlemlerdir (2, 8, 16, 60). Bu uygulamalar genel olarak aşağıdaki korunma prensiplerini içerir (2, 8, 16).

- Damızlık sertifikasına sahip çiftliklerden damızlık temini,
- Yeni alınan damızlıkların ayrılarak, serolojik testlerde negatif sonuç alınmadıkça sürüye katılmaması,
- Sürü bazında serolojik testlerle periyodik Brusellozis taraması yapılması,
- Reaktör hayvanların sürüden çıkartılarak, yasa uyarınca elimine edilmesi,
- Çiftlik personelinin ilgileri ölçüsünde eğitilmesi,
- Yavru atan, ölü veya prematüre doğum yapan ineklerin derhal ayrılarak, atık yavrunun, plesantanın ve bulaşık altlığın imhası, doğum alanları ve diğer bulaşık yerlerin iyice temizlenip dezenfekte edilmesi,
- İnfekte sütlerin kullanılmamasının sağlanması,
- Hayvanların resmi kanal tarafından yürütülen aşılama programları ile düzenli olarak aşılınmalarının sağlanması,
- Aşılanmış hayvanların aşı kayıtlarının bulunması ve düzenli olarak kontrol edilmesi.

Brusellozisin de dahil olduğu, çiftlik hayvanlarının birçok hastalığının insidensini azaltmanın en etkili ve pratik metodunun aşılama olduğuna dair yaygın bir fikir birliği vardır. Aşılama, hayvanları infeksiyondan koruduğu gibi, abortus vakalarının görülme sıklığını düşürüp etkenin etrafa saçılmasını azaltmakta, böylelikle diğer hayvanların infeksiyona potansiyel olarak maruz kalma oranı da düşmektedir (8, 16, 30, 61).

Dünya üzerinde Brusellozisle mücadele programı genel olarak 3 aşamada gerçekleştirilmektedir (16, 60):

1. Aşama: Sürü prevalansı %5-10 olduğunda, genç ve ergin tüm hayvanlara yoğun aşılama yapılarak hastalık oranı düşürülür.
2. Aşama: Sürü prevalansı %1'lere düştüğünde, sadece gençler aşılır.
3. Aşama: Aşılama son verilerek, hastalık yönünden pozitif hayvanlar kesime gönderilir.

Ancak ülkemizdeki gibi hastalığın prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, ülkenin veteriner hizmetlerinin alt yapısı ve mali kaynakları yeterli olsa dahi, tüm sürünün aşılınması hastalığı kontrol etmek için uygulanacak en uygun stratejidir (16, 60).

Fakültatif hücre içi mikroorganizmalara karşı etkili ve uzun süreli bağışıklığın sağlanmasında canlı aşilar tercih edilmektedir (12, 13, 62). *Brucella* infeksiyonlarında da, hücresel bağışıklığın daha etkin olması nedeniyle infeksiyondan korumada canlı aşilar kullanılmaktadır (5, 12, 62, 63).

Sığır Brusellozisinin profilaksisinde, canlı, attenüe ve S koloni morfolojisine sahip suşlardan hazırlanan aşilar arasında en yaygın kullanılanı *B. abortus* S19 suşundan hazırlanan *B. abortus* S19 aşısıdır (5, 8, 64). Aşı suşu, 1923 yılında Jersey ırkı bir ineğin sütünden izole edilmiş virulent bir suşun oda ısısında bir yıl bekletilerek attenüasyonu sonucu elde edilmiş ve aşı ilk kez 1930 yılında Buck tarafından geliştirilmiştir (12, 65, 66). Bu suş, *B. abortus* biyovar 1'in özelliklerini göstermekle birlikte, CO₂'ye ihtiyaç duymama, penisiline duyarlı olma, tiyoninde ve eritritol varlığında üreyememe özellikleri ile biyovar 1'den ayrılır (67). Saha çalışmaları ve çeşitli araştırmalar, aşının, hastalığın klinik vakalarını belirli oranda azalttığını ve hastalık prevalansını önemli oranda düşürdüğünü ortaya koymakla birlikte, çeşitli dezavantajları olduğunu da göstermektedir (3, 63, 68). Aşı suşu sığırlar için düşük bir virulense sahip olmasına rağmen, standart dozu gebe hayvanlarda gebeliğin özellikle ilk ikinci trimesterinde uygulandığında abortlara yol açabilmekte ve etken, bu hayvanların sütleriyle saçılabilir. İnsanlar için patojenik olan aşı suşu, erkek buzağular ve danalarda da inatçı orşitise neden olduğundan erkek hayvanlarda aşının kullanımı kontrendikedir (63, 69). Ayrıca aşının diğer bir dezavantajı da, bakterinin dış membran proteinlerinden S-LPS'lerin bir bölümü olan O-polisakkaridlerinin (O-PS) antikör yanıtını tetiklemesidir. Çünkü O-PS'ler gerek smooth canlı aşilar ve gerekse infeksiyondan kaynaklanan antikörlerin çoğunluğunun kendisine karşı yönlendirildiği diagnostik olarak önemli epitoplara taşır. Bu durum, serolojik teşhiste kullanılan testlerde yanlış pozitifliğe neden olarak, eradikasyonu güçleştirir (62, 70, 71).

Geçmişte belli ülkelerde kullanılmış, ancak, farklı nedenlerle kullanımlarına devam edilmemiş diğer canlı aşilar arasında, *B. abortus*'ün derivatı olan 104-M aşısı ve Çin'de sığır, keçi, koyun ve domuzları korumak için oral yolla uygulanan ve uzun yıllar kullanılan *B. suis* S-2 aşısı bulunmaktadır (12, 72). Rusya'da 1970'li yıllardan sonra kullanılmaya başlanan, koloni morfolojisinin SR olduğu bildirilen *B. abortus* 82 suşundan hazırlanan bir diğer canlı aşı ise *B. abortus* 82 aşısıdır (64).

Brusellozisin profilaksisinde, ölü saha izolatları ya da bunların çeşitli adjuvantlar ile birlikte antijenik fraksiyonlarından hazırlanan inaktif aşilar da kullanılmış, ancak, etkinlikleri canlı aşilara oranla yeterli düzeye ulaşamamıştır (12, 61, 64, 69). Başlangıçta rough canlı aşı olarak, 1922 yılında bir inekten izole edilmiş *B. abortus* S45 suşunun kobaylarda 20 kez pasajlanmasıyla geliştirilmiş, ancak canlı aşı olarak kullanıldığında stabil kalmayıp S formuna dönmesi ve anti-O-PS antikörleri oluşturarak serolojik testlerin hatalı yorumlanmasına neden olmasından dolayı inaktif aşı olarak uygulanmış *B. abortus* 45/20R aşısı, sığır Brusellozisine karşı bir dönem kullanılmış inaktif aşilar arasındadır. Etkili olabilmesi için iki doz halinde uygulama gerekliliği, hatalı seropozitifliğe neden olması, orta düzeyde koruyuculuğa sahip olması ve ciddi lokal aşı reaksiyonları oluşturması gibi nedenlerle kullanımı bırakılmıştır (12, 61, 69, 73).

Brusellozise karşı kullanılan canlı S aşiların, aşılama sonrası oluşturduğu ve şartlara göre uzun sürebilen seropozitiflik, canlı R mutant aşiların geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Bu mutant aşular içerisinde en yaygını, ABD ve birçok Latin Amerika ülkesinde 1996'dan beri resmi aşı olarak kullanılan ve kullanıldığı ülkelerde *B. abortus* S19 aşısının yerini alan *B. abortus* RB51 aşısıdır (30, 69). Aşı suşu, *B. abortus* 2308 suşunun tekrarlayan in vitro pasajları sonucu rifampin ve penisilin içeren ortamda üretilmiş, rifampisine dirençli spontan bir R mutantıdır (12, 63, 69). "R" karakterinin stabilliği çok sayıda pasajla gösterilmiştir (3, 69).

Suş, O-PS'den yoksundur ve bu durum, serolojik testlerin yorumlanma güçlüğünü minimize eder (5, 61, 63, 70). Aşının bağışıklık gücü üzerine tartışmalı görüşler vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde aşının buzağılara 1–3,4x10¹⁰ dozunda deri altı uygulanması ile herhangi bir istenmeyen etki görülmediği bildirilmiştir (12, 30). Benzer şekilde, Palmer ve ark. (74), RB51'in gebe inekler için güvenli olduğunu, deri altı yolla 10⁹ dozunda uygulandığında abort ya da plesantitis vakası görülmediğini, humoral ve hücrel immun yanıtı uyaran bir aşı olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan diğer araştırmalarda ise, aşının S19 aşısı ile karşılaştırıldığında, *B. abortus* infeksiyonlarına karşı çok düşük oranda bağışıklık sağladığı bildirilmiştir (75, 76). Bunun yanı sıra, streptomisin kullanımının kontrendike olduğu insanlarda tedavi seçeneği olan rifampisine karşı aşı suşunun dirençli olması, aşının en önemli dezavantajı olarak değerlendirilmektedir (61).

Rough canlı aşılarından etkili bağışıklık konusunda standart klasik S aşular ile karşılaştırılabilir bir bağışıklık elde edildiğini gösteren çalışmaların olması ve bu geliştirilen aşuların O-polisakkarit zincire karşı antikor oluşturmadığından serolojik testlere müdahale etmemesi, daha etkili ideal R aşuların geliştirilmesi konusunda çeşitli araştırmalara neden olmuştur. *B. abortus* 2.17 ve *B. abortus* 9.49 aşuları, *B. abortus* 2308'in transpozon mutogenezisi ile elde edilmiş, kanamisine dirençli aşılardır. *B. abortus* B2211 pgm mutantı ise gentamisine ve *S-Brucella*'nın spesifik Tb fajına direçlidir. Ayrıca, *B. abortus* mutant 80.16 wa ve *B. abortus* manB_{core} mutant (rfbK mutant, mutant 55.30) gibi aşular da bulunmaktadır (69). R mutant aşuların tanısallık testler ile karışacak antikor oluşturmaması avantajıdır. Ancak, bu aşı suşları ile infekte olan insan ve hayvanların standart serolojik testlerle tanımlanamaması ve gözden kaçması, anti O-PS'lere karşı oluşan antikorların korumada önemli olabilmesi ve aşuların fazla attenüe olmaları nedeniyle hayvanlarda yeterince antijenik uyarım sağlayacak kadar uzun süre kalmamaları mutant aşuların en önemli dezavantajlarıdır (61, 69).

Brusellozisin hayvanlardaki kontrolü ve insanların hastalığa karşı korunması için kullanılacak ideal bir aşıda; ekonomik olması, patojenik olmaması, uzun dönem koruma sağlayabilmesi ve teşhiste karışıklık yaratmaması gibi özellikler aranır. Tüm bu özellikleri taşıyan bir aşının bulunmaması problemine karşı, nükleik asit ya da gen aşularını içeren rekombinant aşuların ortaya çıkışı çözüme yönelik yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Bu tip aşular koruyucu immun cevabı ortaya çıkarma yeteneğine sahip, klonlanmış gen dizilerini kodlayan proteinleri içeren plazmidlerin yapısına dayanmaktadır. Bu yapılar genellikle translasyonu sağlamak için tasarlanmış düzenleyici gen sıraları içerirler ve ökaryot hücrelerdeki koruyucu antijenlerin ekspresyonunu, yani genin proteine translasyon sürecini sağlarlar. DNA aşuları deri içine, kas içine ya da mukozalara olmak üzere çeşitli yöntemlerle uygulanabilmektedir (62). *Brucella* aşuları alanında DNA teknolojilerinden yararlanılan sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların çoğunluğu küçük hayvan modelleri üzerindedir.

DNA aşılı alanında yapılmış ilk çalışmanın araştırmacıları Kurar ve Splitter (77), farelerin kas içi hücrelerine ribozomal L7/L12 genini uygulamışlar ve hem humoral, hem de T-hücre yanıtı alabildiklerini bildirmişlerdir. Henüz laboratuvar modellerinin ötesine geçemeyen bu yöntemlerin çiftlik hayvanlarına transfer edilebilmesi gerekmektedir (5, 12).

Mevcut Smooth canlı klasik aşılmalarda söz konusu olan yan etkileri en aza indirmek için OIE, klasik olarak uygulanan subkutan aşılama yerine konjunktival aşılamaı önermektedir.

Bu uygulamanın, hayvanların gebe olmadığı ya da laktasyonda olduğu dönemde yapılmasının, abortus ve etkenlerin sütle saçılımı risklerini minimize edeceği bildirilmektedir (3). Bu aşılama ile sağlanan bağışıklık, subkutan yolla uygulama sonucu elde edilen bağışıklığa benzemekte, ancak suş sadece baş bölgesi lenf yumrularında lokalize olduğu için, generalize aşı infeksiyonu oluşmamaktadır. Ayrıca, aşılama sonrası kalıcı titreler çok daha kısa sürede ortadan kalkmaktadır. Uygulama, eradikasyon programlarındaki test ve kesim yöntemi ile de uyumludur (3, 5, 59).

Özetle; sığır Brusellozisinin kontrolündeki başarı, prevalans, çiftlik hayvancılığının tipi (yoğun yetiştiricilik, yaylacılık, farklı çiftlik hayvanlarının bir arada bulunması), hastalığın izlenmesi ve tanımlanması, aşının kalitesi ve uygun kullanılabilirliği, mevcut olan geçerli kaynaklar (para, personel vb.), yasal otorite ve sektörler arası birliktelik gibi pek çok faktöre bağlıdır (8). Hastalığı eradike etmeyi başaran gelişmiş ülkelerde organizasyon ve olumlu çevre koşulları belirleyici faktör olmuştur. Bu koşullar hastalığın endemik olduğu yerlerde erişilmesi pek muhtemel olmadığından, hastalığın eradikasyonu sadece mükemmel aşının uygulanması ile sağlanabilir. Dahası birçok ülkenin ekonomisinde önemli olan hastalığa duyarlı diğer hayvanlar (geyik, bufalo, deve ve domuz) için aşılar hala eksiktir. Gerekli aşuların geliştirilmesi ise, patojenin ve bu patojenin immun sistemle etkileşiminin daha iyi anlaşılması temeline dayanır (5).

Ülkemizde Brusellozisle mücadele için 1984 yılında uygulanmaya başlanan "Ulusal Brusella Kontrol ve Eradikasyon Projesi"nin 2010 yılında tamamlanmasını takiben, 2011 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yapılan ilk değerlendirmelerde sığırlarda hastalığın sürü prevalansı %7,8 (fert prevalansı %2,7) olarak belirlenmiştir. Buna bağlı olarak, daha önceki eradikasyon kapsamında yer alan test ve kesim yönteminin, ancak sürü prevalansının %1'in altındaki ülkelerde etkili bir eradikasyon yöntemi olduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, prevalansın yüksek olduğu ülkemizde kitlesel aşılamanın en etkili eradikasyon yöntemi olabileceği, bu aşılamanın her yaşta hayvana güvenilir olarak uygulama yolunun ise konjunktival yolla aşılama olacağına karar verilmiştir. Bu kapsamda sığırlar için hazırlanan 10 yıllık proje 2012 yılının başından itibaren uygulamaya konulmuştur. Amaç, sürü prevalansının öncelikle %1'in altına çekilmesidir. Süre sonunda yapılacak serosurvey çalışması sonuçlarına göre, prevalansın %1'in altına düşmesi durumunda, test ve kesim metodu uygulanarak hastalığın eradikasyonunun sağlanması beklenmektedir (6). Uygulamaya başlanan yeni proje kapsamında, hastalık tespiti ve teşhisinde kullanılacak testleri içeren eradikasyon programında da bazı önemli değişiklikler olmuştur (6):

-Önceden uygulanan subkutan yolla aşılamaı son verilmiştir.

-Ergin ya da genç tüm dişi sığırlar konjuktival yolla aşılanacaktır.

-Hastalıktan ari işletme oluşturulması ve ariliğin devamı için yapılacak testler, damızlık erkek hayvanlarda yapılacak testler, ithal hayvanlarda karantinanın kalkması için yapılacak testler ve kamu kurumlarına ait hayvanlara yapılacak testler dışında Bakanlık Enstitü Müdürlükleri, *Brucella* tespiti için serolojik test yapmayacaktır.

-İl/ilçe Müdürlüklerince *Brucella*'nın kontrolü için Bakanlık Enstitü Müdürlüklerine serolojik teşhis yapılması için numune gönderilmeyecek, yalnızca yavru atıkları, yavru zarlari, atık yavruya ait mide sıvısı ve vaginal sıvaplar bakteriyolojik teşhis yapılmak üzere ilin bağlı bulunduğu Bakanlık Enstitü Müdürlüğüne gönderilecektir.

-Yavru atıklarında bakteriyolojik olarak yapılan *Brucella* izolasyonu sonrasında hastalık çıkışı yapılacak, işletmede bulunan diğer hayvanlarda hastalığın serolojik kontrolü yapılmayacaktır. Ancak işletmede bulunan diğer hayvanlarda klinik gözlem yapılacak, yakın dönemde yavru atmış ya da vaginal akıntısı olan hayvanlardan vaginal svap alınarak bakteriyolojik teşhis için ilgili Enstitü Müdürlüğüne gönderilecektir.

-01/01/2012 tarihinden önce tespit edilmiş mihraklarda, laboratuvar sonucu pozitif olarak belirlenmiş hayvanlar mecburi kesim ile işletmeden uzaklaştırılmışsa, işletmede bulunan hayvanlara konjuktival *Brucella* aşısı uygulanacak ve temizlik ile dezenfeksiyon yapılarak hastalık söndürülecektir. Pozitif olarak kabul edilen hayvanlar henüz kesime sevk edilmemiş ise kesime sevk edilerek işletmeden uzaklaştırılacak ve işletmede bulunan diğer hayvanlara konjuktival *Brucella* aşısı uygulandıktan sonra temizlik ve dezenfeksiyon yapılarak hastalık söndürülecektir.

-Hastalıktan ari işletmelerde bulunan aşılanmamış hayvanlarda yapılan KFT negatif sonuç vermelidir. Hayvanlar aşıli ise ve aşılardan sonra 1 yıl zaman geçmemişse KFT sonucu 30 EEC den düşük, 1 yıldan fazla zaman geçmişse 20 EEC den düşük olmalıdır. Bu değerlerin üzerinde sonuç veren hayvanların bulunduğu işletmelere sertifika tanzim edilmeyecek, devam niteliğinde yapılan testlerde ise sertifikalar iptal edilecektir. Bu nedenle Bakanlık Enstitü Müdürlükleri tanzim ettikleri raporlarda mutlaka KFT sonuçlarına yer vereceklerdir.

-*Brucella* nedeniyle hastalık çıkışı bakteriyolojik test sonuçlarına göre yapılacak, serolojik test sonuçlarına göre hastalık çıkışı ve takibi yapılmayacaktır. *Brucella* nedeniyle tazminat ödenebilmesi için bakteriyolojik teşhis yapılması zorunludur.

-Damızlık erkek hayvanlarda yapılan serolojik test sonucu pozitif olanlar damızlıkta kullanılmayacak, ya tazminatsız kesime sevk edilecek ya da kastre edilerek serbest bırakılacaktır.

Brusellozis için ulusal referans laboratuvarı olan Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü tarafından üretilmekte ve 3-6 aylık dişi buzağılara deri altı yolla uygulanmakta olan canlı liyofilize *B. abortus* S19 aşısı, enstitü tarafından konjuktival uygulamaya izin verecek şekilde değiştirilmiştir. 50 µl miktarındaki 1 doz *B. abortus* S19 aşısı, $5-10 \times 10^9$ cfu bakteri içerir ve 3 aylıktan itibaren her yaştaki dişi sığıra koruyucu amaçla 12 ay ara ile iki kez uygulanır (78). Yeterli bağışıklığın oluşması için her hayvanın hayatı boyunca iki kez aşılanması yeterlidir (6). Gebeliğin ilk 7 ayı içerisinde uygulandığında abortlara neden olabileceği için gebe hayvanlarda kullanımı önerilmez. Ancak, hastalık çıkışlarında gebeliğin son aylarındaki hayvanlara da uygulanabilir (78).

Hastalıkla ülkesel olarak mücadele iyi bir organizasyon, süreklilik, mali kaynak ve yetiştiricilerin aktif katılımını gerektirmektedir. Mücadelesi sektörler arası işbirliği gerektiren Brusellozisle mücadelede, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın yanı sıra Sağlık Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı, iletişim sektörü, gıda sektörü, yetiştiriciler ve mahalli idarelerin koordineli çalışması ile mücadelede başarılı olunacak, dolayısı ile tüketici korunarak gıda güvenliği de sağlanmış olacaktır (79).

KOYUN ve KEÇİLERDE BRUSELLOZİS

Koyun ve keçi Brusellozisi başlıca *B. melitensis* (biyovar 1, 2 ya da 3) tarafından oluşturulan, dişi hayvanlarda hayvanlarda abortus, mastitis, erkek hayvanlarda orşitis, epididimitis, infertilite gibi genital sistem infeksiyonları ile artrit, topallık, higroma gibi rahatsızlıklara neden olan, zoonoz ve tüm dünyada yaygın bir hastalıktır (3, 4, 80, 81). *B. melitensis* yanında, *B. abortus* ve *B. suis* de koyun ve keçileri infekte edebilmektedir. *B. abortus* koyunlardan (82), *B. suis* herhangi bir klinik hastalık ya da genital bir lezyona neden olmadan bir koçun spermasından izole edilmiştir (83). İnsanlar için patojenik olan *B. melitensis*, Malta hummasının (Mediterranean fever) da etkenidir (2, 81, 84).

Hastalığa ait ilk bulgular eski bir Roma şehri olan Herculaneum'da yapılan kazılarda bulunan kemiklerde görülmüştür. Şehir, bugünkü İtalya'da Vezüv Volkanı'nın kuzeybatısında yer alır. M.S. 79 yılının Ağustos sonlarında volkan patlamış, büyük bir felakete yol açmış ve şehir diğer bir İtalyan şehri olan Pompei ile birlikte tarihe gömülmüştür. Bulunan yetişkin Romalılara ait omur kemiklerinde, %17'den fazla bir oranda tipik Brusellozis lezyonları görülmüş ve ayrıca elektron mikroskop yardımıyla fosilleşmiş peynirde bulunan *Brucella*'lar ile morfolojik yapısı benzeyen kokoid yapıdaki mikroorganizmalar tanımlanmıştır (34, 85).

On sekiz yüzyıl sonra 1859 yılında J.A. Martson semptomları Brusellozise benzeyen bir hastalığın tarifini yapmıştır. Hastalığa sebep olan ajanı 1887'de ilk olarak David Bruce ateşli hastalıktan ölen bir İngiliz askerinin dalak pulpasından izole etmiş ve etken küçük koklar şeklinde görüldüğünden "*Micrococcus melitensis*" şeklinde isimlendirmiştir. Hastalık Malta Adası'nda askeri personel arasında yaygın olmasından dolayı Malta Humması adını almıştır. Hastalık, *M. melitensis* izolasyonundan sonra yaklaşık 20 yıl daha sır olarak kalmış ve vektör kaynaklı bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Ancak 1905 yılında Themistocles Zammit tesadüfen keçi sütünden *Brucella melitensis*'i izole ederek, bu etkenlerin sütle insanlara bulaşabileceğini göstermiştir. Süt ürünlerinde bulunan patojenik bakteriler üzerinde çalışan Amerikalı bilim insanı Alice Evans, Bang's hastalığı ile Malta Humması arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ve etken, 1918 yılında keşfeden kişinin adına ithafen "*Brucella melitensis*" olarak isimlendirilmiştir (4, 8, 34).

Türkiye'de *B. melitensis*'in laboratuvar yöntemleri ile tespiti 1915 yılında Kuleli Hastanesi'nde bir erde Hüsamettin Kural ve Mahmut S. Akalın tarafından bir insan olgusu ile olmuştur. Teşhise yönelik serolojik çalışmalar ise 1943 yılında Gölen tarafından yapılmış, 1944'te Bandırma merinos çiftliğinde ise koyunlarda ilk kez *B. melitensis* Aktan ve Köylüoğlu tarafından belirlenmiştir (2, 39).

B. melitensis nedenli koyun keçi Brusellozisi tüm dünyada yaygındır. Avrupa ülkelerinde (Fransa, Almanya, İsviçre, Portekiz, Çekoslavakya, Yugoslavya), özellikle Akdeniz'in kıyı kesimleri (İtalya, Tunus, Cezayir, Malta) ve Asya'nın Orta ve Doğu kısımları (İsrail, Kuveyt, Sudi Arabistan, İran, Rusya) ile Latin Amerika (Brazilya ve Şili hariç Meksika, Peru, Kuzey Arjantin), Güney Amerika'nın bazı bölümlerinde en çok karşılaşılan hastalıklardandır (2, 10, 27, 41, 42). Halen Fransa, İspanya, Portekiz, İtalya, Yunanistan ve Kıbrıs Rum kesiminde Avrupa Birliği destekli koyun-keçi Brusellozis eradikasyon programları yürütülmektedir (41, 42). Dünya çapındaki Brusellozis vakalarının yaklaşık %90'undan *B. melitensis* sorumlu tutulmaktadır (8). Türkiye'de Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yürütülen ve 26 yıl süren "Ulusal Brusella Kontrol ve Eradikasyon Projesi" tamamlandıktan sonra, koyunlarda Brusellozisin yaygınlığının tespiti amacıyla 2011 yılında yapılan çalışmanın ilk değerlendirmelerine göre koyunlarda sürü prevalansı %22,5 (fert prevalansı %3,4) olarak tespit edilmiştir (6).

Keçiler koyunlara göre, özellikle 1-3 yaş arasındaki dişi keçilerse tekelerle göre enfeksiyona daha duyarlıdır (27, 40, 86). Küçük ruminantlarda bulaşma genel olarak; sindirim sistemi, deri, konjunktiva, çiftleşme ve meme başı kanalı aracılığı ile olmaktadır. İnfekte hayvanlara ait çeşitli sekret ve ekskretlerdeki (genital sistem akıntıları, süt, idrar, sperma) etkenlerin duyarlı hayvanlar tarafından ağız yoluyla alınması temel bulaşma şekilleri arasındadır. Ayrıca, atık yavru, anne ve yavruya ait zarlar da enfeksiyon kaynağıdır (41, 81). İlk enfeksiyonlar genellikle dışarıdan sürüye giren enfekte hayvanlar aracılığı ile oluşmaktadır (2). Keçilerdeki, akut *B. melitensis* enfeksiyonlarının yaklaşık olarak üçte ikisinde mikroorganizma gebelik sırasında meme enfeksiyonuna sebep olur ve böylece gebeliği izleyen laktasyonda etkenler sütle atılır (41). Koyun ve keçilerdeki *B. melitensis* enfeksiyonları uterus, kolostrum ya da süt aracılığı ile kuzu ve oğlaklara da geçebilir (42, 87). İnfekte sütler çoğu ülkede insan Brusellozisinin de yaygın kaynağıdır (81).

B. melitensis'in dişiler ve erkeklerde tercihen genital sistem ve lenf yumrularına affinitesi vardır. Bununla birlikte sentral sinir sistemi, kemik iliği, meme bezleri, kemikler, böbrek korteksi ve sinoviyal membranlara da yerleşebilir (42).

Hastalık gerek inkubasyon süresinin değişkenliği, gerekse neden olduğu klinik bulgular açısından sığır Brusellozisine benzer (27, 81). Dişilerde başlıca klinik belirtiler; gebeliğin son iki ayında (genellikle 4. ay) görülen abortuslar veya abortus olmaması durumunda doğumdan kısa bir süre sonra ölen zayıf ve güçsüz yavrulardır (42, 81). Sütçü sürülerde abort hızı daha yüksektir (30). Sığırlarda olduğu gibi küçük ruminantlarda da plesanta genelde atılmaz. Bu nedenle, tedavi edilmezse septisemi ve sterilite şekillenebilir (42, 81). İnfekte hayvanlarda abortusların dışında mastitis, genel düşünlük, zayıflama, bronşite bağlı kısa öksürük, eklem şişkinlikleri ve topallık tespit edilebilir. Genellikle sağlam bir sürüye etkenin girmesiyle yavru atma olayları çok artar ve şiddetli seyredir. Aynı sürüde ikinci veya daha sonraki yıllarda daha az abortus vakaları görülür (2, 8, 42). Süt verimi, abort yapan ve normal doğumdan sonra meme enfeksiyonu olan hasta hayvanlarda önemli miktarda azalır. Sütün fiziksel yapısında değişiklikler şekillenmekle birlikte, mastitisin klinik bulguları genellikle görülmez (42). Koçlar ve tekelere enfeksiyon testis, epididimis, seminal veziküller gibi üreme organlarına lokalize olur.

Akut fazda orşitis, epididimitis, tunika vaginalisin yangısı gibi semptomlar gözlenirken, kronik infeksiyonlarda higroma ve artritler de görülebilir. Sperma kalitesindeki düşmeye bağlı olarak döl verimi kayıpları ve infertilite sorunları ortaya çıkabilir (8, 15, 42).

Abort yapan dişi hayvanların nekropsilerinde; plesantada gri nekrotik kotiledonlar ve ödem görülür. İnfekte hayvanların genital sistemleri dışında, lenf nodülleri, merkezi sinir sistemi, kemik iliği, meme bezleri, kemikler, böbrek korteksi ve sinoviyal membranlarında da boyutları bezelyeden ceviz büyüklüğüne kadar değişen fokal granülomatöz lezyonlar görülebilir (2).

Aborte fötüs normal olabildiği gibi, çoğu vakada bronkopnömoni, torasik boşlukta hemorajik sıvı, büyümüş lenf yumruları, dalak ve karaciğer görülebilir. Erkek hayvanların genital sistemlerinde de hemorajik ya da fibrinopurulent bir akıntıyla birlikte ödem gözlenebilir (42).

B. melitensis'ten ileri gelen infeksiyonlar, sığır Brusellozisinin teşhisinde kullanılan kültürel, serolojik ve moleküler yöntemler ile teşhis edilebilir (2, 3, 16).

Hastalık teşhisi yapılan hayvanlara sağaltım uygulanmaz. Bu hayvanlar sağlıklılardan ayrılarak, kesime sevk edilmesi sağlanır. Hastalık Türkiye'de, 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu'na göre bildirim zorunlu ve tazminatlı infeksiyonlardandır (2, 35).

Sığır Brusellozisindeki koruyucu önlemler, koyun ve keçi Brusellozisi için de geçerlidir. Etkenin önemli bir zoonoz olduğu düşünüldüğünde, koyun ve keçilerin et ve süt ürünlerinin uygun olmayan şartlarda üretimi ve tüketilmesinin yanı sıra, temas sonucu da insanlara bulaşabileceği, bu nedenle de infeksiyonların üzerinde ciddiyle durulması ve kontrol altına alınması gerekliliği bir kez daha ortaya çıkmaktadır (3, 16, 88).

Küçük ruminantlarda Brusellozisin kontrolünde ve hastalığın hayvanlar ve insanlar arasında yayılmasını engellemede en etkili uygulamanın hayvanları bağışık kılmak olduğu bildirilmektedir (3, 16, 62, 89). Bu amaçla koyun ve keçilerde *B. abortus* S19, *B. melitensis* H38, *B. melitensis* 16M suşu mutanti VTRM1 gibi canlı ve inaktif aşılardan denenmişse de, en iyi sonuç *B. melitensis* Rev 1 aşısından elde edilmiştir (3, 5, 12, 89, 90). Bu aşılardan arasında, formaldehit ile inaktive edilen yağ adjuvantlı bir aşı olan *B. melitensis* H38 bakterini abortlara karşı iyi bir koruma sağlamış, ancak aşılama sonrası oluşturduğu seropozitiflik ve aşılama yerindeki kabul edilemez lokal reaksiyonlar aşının kullanımını sınırlamıştır (12). *B. melitensis* 16M suşu S-LPS sentezi için gerekli bir enzim olan glikoziltransferaz genlerinde transpozon mutagenезisi ile oluşturulan ve kanamisine dirençli VRTM1 mutant aşısı ile Rev 1'in etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, VTRM1'in 10^{10} cfu dozunda etkili bir bağışıklık sağlayamadığı, Rev 1'in ise azaltılmış dozda bile daha etkin olduğu bildirilmiştir (90). *B. melitensis* Rev 1 aşısı, 1957 yılında Elberg ve Faunce tarafından streptomisine bağlı virulent bir S *B. melitensis* suşunun retromutasyonu ile attenüe olmuş bir suştan geliştirilmiştir (72, 89). Aşı suşu, *B. melitensis* biyovar 1'e benzemekle birlikte, bazik fuksin, tiyoin ve penisiline duyarlı, streptomisine ise dirençli olması ile biyovar 1'den ayrılır (67).

Aşının, koyun ve keçileri *B. melitensis*, koç ve koyunları ise *B. ovis* infeksiyonlarından etkili bir şekilde koruduğu gösterilmiştir (91). Bunun yanı sıra, *B. melitensis* Rev 1 aşısı da, *B. abortus* S19 aşısına benzer şekilde, gebeliğin ilk 3 ayında uygulandığında abortusa neden olma, aşılama sonrası serolojik testlerin yorumlanmasına müdahale eden seropozitiflik oluşturma ve insanlar için patojenik olma gibi dezavantajlara sahiptir. Özellikle, suşun insanlarda Brusellozisin tedavisinde kullanılan streptomisine dirençli olması, sağaltım seçeneğini sınırlaması açısından oldukça önemlidir (12, 69).

Türkiye'de Brusellozisle mücadele kapsamında 26 yıl süren "Ulusal Brusella Kontrol ve Eradikasyon Projesi"nin tamamlanmasını takiben, 2011 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından yapılan ilk değerlendirmelerde koyun ve keçilerde hastalığın sürü prevalansı %22,5 (fert prevalansı %3,4) olarak belirlenmiştir.

Bakanlık Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan genelgede, eski proje kapsamında uygulanan ve test+kesimi içeren eradikasyon programının, kitlesel konjunktival aşılama ile hastalık prevalansının %1'in altına çekilmesinden sonra uygulanacağı bildirilmiştir (6). Bu bağlamda, Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü tarafından üretilmekte ve 3-6 aylık dişi ve erkek kuzu ve oğlaklar ile ergin koyun ve keçilere deri altı yolla uygulanmakta olan canlı liyofilize *B. melitensis* Rev 1 aşısı, enstitü tarafından konjunktival uygulamaya izin verecek şekilde değiştirilmiştir. 40 µl miktarındaki 1 doz *B. melitensis* Rev 1 aşısı, $0,5-2 \times 10^9$ cfu bakteri içerir (78) ve her yaştaki sağlıklı dişi koyun ve keçiler ile damızlık olarak kullanılacak erkek koyun ve keçilere koruyucu amaçla yılda bir kez uygulanır (6). Yeterli bağışıklığın oluşması için her hayvanın hayatı boyunca bir kez aşılanması yeterlidir (6). Gebe hayvanlara uygulandığında abortuslara, etkenlerin süt ve vajina ile çıkışına neden olduğundan gebe hayvanların aşılanmaması önerilmektedir. Ancak bu yan etkiler çiftleşmeden en az iki ay önce, laktasyonda ve gebeliğin son ayında yapılan aşılamalar ile minimize edilebilmektedir (78).

KOÇLARDA BRUSELLOZİS

Hastalık *B. ovis*'in koçlarda epididimitis ve fertilitate azalmasına, koyunlarda ise abortus, plesantitis ve neonatal ölümlere neden olmasıyla karakterizedir (27, 92, 93).

Hastalık etkeni ilk kez 1952 yılında Yeni Zelanda'nın Gisborne bölgesinde Mc Farlane ve arkadaşları tarafından koçlarda epididimitis ve vezikula seminalisten izole edilmiştir. Bu etkeni sonraki yıl Yeni Zelanda ve Avustralya'da bulunan araştırmacılar Buddie ve Boyes ile Simmons ve Hall, *Brucella* benzeri organizma ya da koçlarda epididimitise yol açan *B. melitensis* mutanları olarak tanımlamışlardır. Daha sonra 1956 yılında Buddie tarafından etken *B. ovis* olarak isimlendirilmiştir (2, 92).

B. ovis dünyanın en çok koyun yetiştiren bölgeleri olan Avustralya, Yeni Zelanda, Kuzey ve Güney Amerika, Güney Afrika ve Avrupa'nın çoğu ülkesinde hastalık etkeni olarak görülmektedir (30, 41, 42, 94). Hastalık özellikle çiftleşme dönemlerinde daha sık ortaya çıkmaktadır. Bulaşma öncelikli olarak venereal yolla olup (15), hastalık koçlar arasında direkt preputial temasla bulaşır (30). Dişi koyunlarda etkin infeksiyon nadiren görülmekle birlikte, çiftleşmeden sonra doğal infekte koçlardan infeksiyonu alırlar. (93).

Koçlar deneysel olarak damar içi, deri altı, testis içi ve konjunktival yolla, gebe koyunlar ise oral ve damar içi yolla kolaylıkla infekte edilebilirler (2). *B. ovis* infeksiyonuna koçlara göre daha dirençli olan dişiler (30), etkeni vajinalarında en az iki ay taşıyabilmekte, bazıları infekte olup etkeni vajinal akıntıları ve sütleri ile etrafa saçabilmektedirler (94).

Mikroorganizmaların bakteriyemi döneminden sonra vücudun çeşitli yerlerine özellikle de epididimislere affinitesi vardır (2). Deneysel olarak infekte olan koçlarda, klinik olarak gözle görülebilen lezyonların saptanabilmesinin inokulasyondan sonra 3–8 hafta içinde olabildiği bildirilmektedir. *B. ovis* koçlarda epididimitis, orşitis, infertilite ve steriliteye neden olur (40). Koçlarda, başlangıçtaki semptomlar sıklıkla fark edilmemesine rağmen; testislerin ve epididimisin şişmesiyle ilişkili olarak vücut ısısının artması, bitkinlik ve solunum hızında artma meydana gelebilir. Skrotal keseler ağrılıdır ve eksudat birikimi vardır.

Epididimitis tek ya da nadiren çift taraflı görülebilir. Hastalığın kronik evresinde epididimisteki büyüme normalinin 4–5 katına çıkabilir. İnfekte epididimis palpasyonda sabit, sert ve çevresi düzensiz olarak hissedilir. Epididimis ve skrotumdaki palpe edilebilen lezyonlar genellikle kalıcıdır (42). İnfeksiyonun ilk aşamalarında spermanın konsantrasyonunun azalmasıyla kalitesi de düşer. Bazı koçlar klinik lezyon görülmeden etkeni uzun süre yayarlar, böylece infeksiyonun sürü içinde yayılma riskini arttırmaları (41). Etken dişilerde abortus ve plesantitise yol açar, fakat bu yaygın değildir. İnfekte dişiler doğumdan hemen sonra ölen güçsüz kuzular doğururlar (42, 93, 94).

İnfekte koçların nekropsilerinde lezyonlar başlıca epididimis, tunika vaginalis ve testislerde bulunur. Epididimal büyüme tek ya da çift taraflı olabilir. Epididimiste kısmen koyulaşmış ve katılaştırmış sperm birikimi bulunabilir. Testislerde fibröz atrofi oluşabilir. Tunica vaginalis kalınlaşmış ve fibrözdür, ayrıca yaygın yapışmalar gözlenir. Dişilerde ise plesantitis görülebilir (94).

Koçlarda, epididimitis ve testis atrofisi geliştiği zaman ya da sperma kalitesinde düşme görüldüğünde *B. ovis* infeksiyonları da düşünülmeli, ancak, epididimitis ve orşitise yol açan *Actinobacillus seminis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Histophilus ovis*, *Haemophilus* spp., *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis*, *Chlamydophila abortus* ve *B. melitensis* gibi diğer mikroorganizmalar ile travma kökenli spermatik granulomlardan ayırımı yapılmalıdır (42, 94). Genellikle klinik teşhiste, her iki testis ve epididimislerin eş zamanlı olarak palpasyonu yapılarak, büyüklükleri, şekli, yoğunluğu ve simetri durumları karşılaştırılır (42). Etkenlerin izolasyon ve identifikasyonunda bakteriyolojik, serolojik ve moleküler yöntemlerden yararlanılabilir (3, 16, 28, 94).

Hastalığın tedavisinde klortetrasiklin ve streptomisin eş zamanlı kullanımının etkili olabileceği, fakat özellikle değerli koçlar hariç, tedavinin ekonomik olmadığı ve infeksiyon elimine edilse bile fertilitite bozukluklarının kalıcı olabileceği bildirilmektedir (93).

Çiftleşme sezonundan önce koçların muayenesinin hastalığın prevalansını azaltabileceği, böylece koçlarda hastalığın kontrolünün sağlanması ile koyunlara bulaşmanın da azalacağı bildirilmektedir. Elle yapılan palpasyon muayenelerinde normal bulunmayan koçlar sürüden elimine edilir.

Fakat palpasyonla fark edilebilecek lezyonlar her infekte koçta bulunmayabileceğinden, laboratuvar testleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Dişi koyunlarda infeksiyon çoğunlukla koçlar tarafından oluşturulduğundan, bazı ülkelerde sütten kesilen erkek kuzuların attenüe *B. melitensis* Rev 1 ile aşılması önerilmekte, böylelikle kuzu kayıplarının kontrol edilebileceği düşünülmektedir (93, 94). Ayrıca *B. melitensis* Rev 1 aşısının koç ve koyunları *B. ovis* infeksiyonlarına karşı koruduğu da gösterilmiştir (91).

DOMUZLARDA BRUSELLOZİS

Domuz Brusellozisi *B. suis*'in biyovaryları 1, 2 ve 3'ün neden olduğu, hem evcil hem de vahşi domuzları etkileyen, abortus, infertilite, orşitis ve sistemik infeksiyona neden olan önemli bir hastalıktır. Etken domuzlar dışında sığır, at, tavşan, köpek ve insanları da etkilemektedir (3,41, 42).

Hastalık ilk defa 1909 yılında Hutyra tarafından Macaristan'da bildirilmiş, daha sonra 1914'te Traum tarafından Amerika'da da bulunduğu açıklanmıştır (2).

İnfeksiyonun eskiden domuz yetiştirilen bölgelerde çok yaygın olduğu, ancak şimdilerde Amerika, Kanada ve birçok Avrupa ülkesinde eradike edildiği bildirilmektedir. Buna rağmen *B. suis* kaynaklı infeksiyonlar Güney ve Orta Amerika'nın bazı bölgeleri ve Asya'da evcil sürülerde, Amerika, Avrupa ve Kuzeydoğu Avustralya'nın bazı bölgelerinde ise vahşi domuz populasyonlarında hala devam etmektedir. *B. suis* biyovaryları 1 ve 3 tüm dünyada görülmesine rağmen, diğer biyovaryların sınırlı coğrafik dağılımları vardır. *B. suis* biyovar 2 Avrupa'nın büyük bölümünde yaban domuzlarında, daha önceleri *Brucella rangiferi* olarak bilinen *B. suis* biyovar 4 Kuzey Amerika'nın kutup bölgeleri, Rusya, Kanada ve Alaska'daki geyiklerde, *B. suis* biyovar 5 ise Rusya'da kemirgenlerde görülür (3, 41, 42, 94)

Hastalığa yetişkinlerde daha fazla rastlanmaktadır (41, 42). İnfeksiyon sürüye dışarıdan reaktör hayvanların sokulması ile geçer. Bulaşma hem venereal hem de sindirim yoluyla olur. Vücut sekretleri (sperma, idrar, uterus akıntıları, süt) fazla miktarda ve uzun süre mikroorganizma bulundururlar (15, 27,41). Deneysel olarak konjunktiva, deri altı ve damar içi yolla da infeksiyon oluşturulmuştur (2).

Mikroorganizmalar kanda iki ay kadar bulunduktan sonra uterus, lenf yumruları ve eklemlere yerleşirler (2). Bakteriyemi evresi 90 güne kadar uzayabilir (95). Gebelikte, her bir yavru ayrı fetal membran içerisinde bulunacağından, infeksiyonlar yavrular arasında geçmeyebilir. Bu nedenle de yavruların bir kısmı ölü, bir kısmı canlı doğabilir (2).

Domuz Brusellozisi sığır Brusellozisine göre genellikle daha generalize ve daha kroniktir. Bakteriyemi evresinde ve sonrasında etkenin lokalizasyonu farklı dokulara olabilir ve klinik belirtiler etkenin yerleştiği yere göre gözlenir. En yaygın semptomlar; abortus, geçici ya da kalıcı sterilite, orşitis, topallık, özellikle lumbal ve sakral bölgelerde spondilitis, deri altında apseler ve posterior paralizidir (27, 40, 95). İnfeksiyonun en önemli kanıtı çiftleşmeden 30–45 gün sonra gelen östrustur. Yavru atma gebeliğin zamanından çok etkene maruz kalma zamanıyla ilgilidir ve bu nedenle abortlar her zaman olabilir.

Gebeliğin erken dönemindeki abortlar hayvan sahibi tarafından saptanamaz. Erken abortlarda, vajinal akıntı yoktur ya da çok azdır. İnfekte dişiler nadiren ikinci abortu yapar. Eğer dişi domuz seksüel olgunluğa erişmeden önce infekte olmuş ise hemen hemen hiç yavru atmaz. Sterilite hem dişi hem de erkek domuzlarda yaygındır (42, 95).

B. suis biyovar 2 tavşanlarda, özellikle genital sistem organlarında, iç organlarda, deri altında ve kaslarda genellikle purulent nodüllerle karakterize bir enfeksiyona neden olur (15, 30). *B. suis* biyovar 4 ren geyiklerinde, abortus, plasenta retensiyonu, metritis ve mastitis nedenidir. Erkeklerde orşitis gelişebilir. Hem erkeklerde hem de dişilerde artrit, bursitis, tenosinovit ve/veya higromaya bağlı olarak topallık, deri altı apseleri oluşabilir (15).

İnfeksiyonların teşhisinde diğer hayvanlarda görülen Brusellozis vakalarındaki gibi bakteriyolojik ve serolojik yöntemlerden yararlanılabilir (3, 28).

Hastalığın sağaltımı için pratik öneriler bulunmadığı, bu nedenle de koruma ve hastalık kontrolünün daha önemli olduğu bildirilmektedir. Sürüye yeni hayvan alımında gerekli önlemlerin alınması, mümkünse ari olduğu bilinen kaynaklardan hayvan temini, serolojik testlerle bu hayvanların taranması etkili olabilecek uygulamalardır (95).

KÖPEKLERDE BRUSELLOZİS

Köpeklerde Brusellozis; *B. canis*'in neden olduğu, özellikle köpek yetiştirilen yerlerde önemli reproduktif kayıplara yol açan bir hastalıktır. İnfeksiyon insanlarda nadiren görülse de *B. canis* zoonotik karakterde bir etkidir (96). Hastalığın varlığı Amerika, bazı Avrupa ülkeleri, Tunus, Nijerya, Hindistan, Kore, Japonya ve Çin'de bildirilmiş olup, Yeni Zelanda ve Avustralya ise hastalıktan aridir (27, 96).

Etken lenfoid dokulara lokalize olma eğilimindedir. Ayrıca, fötusta ve fötal sıvılarda, plasenta, özellikle östrus sırasındaki normal vajinal akıntılarda, sütte, spermada, idrarda, düşük konsantrasyonda tükürükte ve dışkıda bulunur. Bulaşma; infekte materyallerle direkt temas ya da venereal yol ile olur. İnfeksiyon köpek yetiştirilen yerlere genellikle infekte köpekler ya da infekte sperma aracılığı ile girer (42, 96).

Köpeklerde genellikle etkenin alınmasından sonra bakteriyemi evresi 2–3 hafta sürer (42, 96). Erkek köpeklerde epididimitis, prostatitis, tek ya da çift taraflı testiküler atrofi ve infertilite, dişi köpeklerde ise abortus, sterilite ve vaginal akıntılar dikkati çeker (40). Abortlar, vakaların %75'inde gebeliğin sonuna doğru 45. ve 57. günler arasında olur (42). İnfekte hayvanların nekropsilerinde lenf nodüllerinin büyüdüğü ve generalize lenfadenitis şekillendiği görülür. Dalak ve karaciğerde büyüme birlikte gözlemlenebilir. Hem dişi hem de erkeklerde genital organlar yangılıdır. Aborte olmuş yavrular otolizedir ve bu yavrularda generalize bakteriyel enfeksiyonun kanıtları vardır (96).

Klinik olarak özellikle gebeliğin son dönemlerinde abortuslar olduğunda ya da erkek köpeklerde epididimitis ve testiküler atrofi geliştiği zaman *B. canis* enfeksiyonları da akla gelmelidir (96).

Hastalığın serolojik teşhisinde *B. canis*'in genelde R formunda olmasından dolayı aglutinasyon testleri etkin şekilde kullanılamaz. Çünkü etken, S-LPS'nin immunodominant epitoplara içeren O-PS komponentinden yoksundur (1). Aglutinasyon testlerinde bütün hücre antijenleri otoaglutinasyon eğilimindedir. Bu testlerin yerine çözünebilir antijenlerin kullanıldığı presipitasyon testleri (Agar jel immunodüzyon, Radyal immunodifüzyon) ve KFT'nin kullanımı daha etkindir (34, 43). Kesin teşhis etkenin kültüre edilmesiyle yapılabilir. Etkenin R formundaki kolonilerinin lenf dokularından, haftalar sonra bile erkek köpeklerin idrarlarından, dişi köpeklerin vajinal akıntılarında kolayca izole edilebilir olduğu bildirilmiştir (96, 97). Ayrıca teşhisde altın standart kabul edilen kültürel yöntemlerle birlikte moleküler yöntemlerin kullanımı ile de etkenler izole edilebilmektedir (98).

Köpeklerde infeksiyonun sağaltımı üzerine farklı görüşler vardır. Uzun dönem antibiyotik tedavileri bazı köpeklerde başarılı bulunurken, bazılarında ise hastalığın prognozunu kötüye götürdüğü belirtilmiştir (96). Bununla birlikte, genellikle tetrasiklin tedavisine cevap alındığı bildirilmiştir (97).

Uygun teşhis yöntemleri ile hastaların sağlıklılarından ayrılması ve hayvanların kısırlaştırılması uygulanabilecek kontrol yöntemleri arasındadır. *B. canis* için kullanılan etkin bir aşı yoktur (96).

ATLARDA BRUSELLOZİS

Atlarda Brusellozis genelde *B. abortus*, nadiren de *B. suis* nedeni olup (2, 15, 42, 99), yaygın değildir (100). Ancak hastalık; bu hayvanların insanlar ve diğer hayvanlar için potansiyel infeksiyon kaynağı haline gelmeleri nedeniyle önemlidir. Çünkü *B. abortus* ile infekte olan atlar, hastalığın klinik belirtilerini göstermeseler bile etkeni prulent akıntılar, süt ve idrarla etrafa saçarlar (101, 102).

Atlar; infekte sığır ya da domuzlarla direkt temas ve etkenin kontamine gıda ya da su ile sindirim yoluyla alınması sonucu hastalanabilirler. Ayrıca, etkenin mukoz membranlar veya deriye penetrasyonu ile de bulaşma olabilir (42). Hastalık genelde asemptomatiktir (42, 102). Fakat bazı vakalarda, supraspinal bursitis ve atlantal bursitis hastalıkla ilişkili en yaygın belirtilerdir (99). Ancak bursal keselerin yangısı her vakada *Brucella* ile ilgili olmayabilir. *Streptococcus zooepidemicus* da bu tip infeksiyonlara neden olur. Kısraclarda Brusellozisten kaynaklı abortuslar nadirdir. Atlarda bildirilen diğer klinik belirtiler; artritis, tenosinovitis, osteomyelitis, osteoarthritis, aralıklı topallık, letarji ve karpal eklemlerde ödemdir (15, 42, 100).

Hastalık teşhisi ve şüpheli hayvanların belirlenmesinde serolojik testlerin yapılması önerilir. Ayrıca, bursitis vakalarında kesenin gerginlik derecesi ve kemiksel hasarın belirlenmesinde radyografiden de yararlanılabilir (100).

Atlarda Brusellozisin tedavisi genelde sistemik geniş spektrumlu antibiyotik kombinasyonlarının kullanımı, infekte dokuların lokal cerrahi drenajı ve temizlenmesi gibi uygulamaları içerir (100). Etkin bir koruma sağlamak amacıyla atların diğer çiftlik hayvanları ile beraber yetiştirilmemesi önemlidir. Ayrıca, hastalığın atlardan insanlara geçişi de (özellikle jokeyler, seyisler, çiftçiler ve veteriner hekimler) unutulmamalıdır (102).

DENİZ MEMELİLERİNDE BRUSELLOZİS

Deniz memelilerinde 1990 yılı ortalarından beri *Brucella*'lara benzeyen Gram negatif küçük kokobasiller bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar sonrasında, 28 farklı biyovar elde edilmiş, bunlar oksidatif metabolizmaları ve fajları lize etme özelliklerine göre 2 farklı gruba ayrılmışlardır. 2007 yılından beri *B. ceti* sp. nov. (*B. cetaceae*) yunus, balina gibi deniz memelilerinde ve *B. pinnipedialis* sp. nov. ise ayıbalığı ve denizaslanı gibi yüzgeç ayaklılarda izole edilen türler olarak bildirilmiştir (4, 5, 20).

İngiltere ve Galler Bölgesi kıyılarında ilk seropozitif vaka 1990 yılında bir yunusta bildirilmiştir (103). Etken deniz memelilerinde meningoensefalitis, karaciğer ve dalak nekrozları, lenfadenitis ve mastitis gibi sistemik bozukluklara neden olabilmektedir (15). Bunun dışında, yakalanan iki adet iri burunlu yunus balığından (*Tursiops truncatus*) hastalıkla ilişkili abortus ve plesantitis vakası bildirilmiştir (103).

Yapılan bir çalışmada, Rhyan ve ark. (104) ayı balığından izole edilen *Brucella* türüyle deneysel olarak bir sığırı infekte etmişler ve hayvanın seropozitif olmasına ve abort yapmasına yol açmışlardır. Lezyonlar ve immunohistokimyasal sonuçlar ayı balığından elde edilen izolatin abortusun nedeni olduğunu, buna rağmen elde edilen suşun patojenitesinin ineklerdeki *B. abortus*'a göre daha düşük olduğunu göstermiştir. En son tanımlanan türler olan *B. cetaceae* ve *B. pinnipedialis* insan patojeni olarak da rapor edilmiştir (104, 105). Sohn ve ark. (24) nörobrusellozis ve intraserebral granuloma bulunan iki hastalarında deniz memelilerine ait *Brucella* türlerini saptamışlardır. 2006 yılında ise McDonald ve ark. (25) spinal osteomyelitis bulunan bir hastada infeksiyonun deniz memelilerine ait bir *Brucella* türünden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

DEVELERDE BRUSELLOZİS

Develerin birincil konakçısı olduğu bir *Brucella* türü bilinmemekle birlikte, infekte koyun, keçi ve sığırlarla birlikte otlatılan develerde *B. abortus* ve *B. melitensis*'e bağlı infeksiyonlar görülebilmektedir (4, 11, 106). İran'da yapılan bir çalışmada develerdeki hastalık prevalansı %10,5 olarak bulunmuş, infekte hayvanlarda abortus, plesanta retensiyonu, fetal ölümler ve infertilite gibi semptomlar bildirilmiştir (107). Hastalıkla ilişkili olarak infekte develerin sütü infeksiyon kaynağı olarak görülmektedir (4).

İNSANLARDA BRUSELLOZİS

B. abortus, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. canis* ve deniz memelilerine ait *Brucella* türleri insanlar için patojen türlerdir (1, 41, 42, 108). Günümüzde insanlarda Brusellozis hastalığına özellikle çeşitli hayvan türlerinde görülen infeksiyonların kontrol altına alınamadığı ülkelerde sık rastlanmaktadır (16, 42).

İnsanlarda infeksiyona neden olan türler arasında akut ciddi hastalık tablosuna yol açan ve komplikasyonlara neden olan en virulent tür *B. melitensis*'tir. (4, 16, 42). *B. suis*'in etken olduğu infeksiyonlar ise daha çok subakut ve kronik seyirli, supuratif destrüktif lezyonlarla seyretme eğilimindedir.

B. abortus sporadik seyirli ve daha az komplikasyona sahip bir infeksiyon oluştururken, *B. canis* genellikle sinsi başlangıçlı, sıklıkla nüks eden, genellikle kronikleşmeyen bir infeksiyona neden olur (2, 16, 109).

Brusellozis dünyanın her yerinde yaygın bir hastalık olup, özellikle Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Batı Asya, Afrika ve Güney Amerika'da insanlarda endemiktir (5, 39, 110). İnsanlarda görülen infeksiyonlar hayvan rezervlerine göre şekillenmektedir. Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan araştırmalar, hastalığın ülkemiz için sorun olmaya devam ettiğini ve tarımsal uğraşyla geçimlerini sağlayan kırsal kesimde yaşayanlarda, kentlerde yaşayanlara göre daha sık ortaya çıktığını göstermektedir (39). Brusellozis, ülkemizde Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirimi Sisteminde A Grubu Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Listesinde yer almaktadır. Hastalık, ağırlıklı olarak Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgelerimizde görülmekle birlikte, ülkemizin hemen her bölgesinden vaka bildirimleri yapılmaktadır. Türkiye'de endemik olarak görülen hastalık için, Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2009 yılında 9324, 2010 yılının ilk 6 ayında ise 5325 vaka bildirimleri yapılmıştır (36).

Veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, çobanlar, mezbaha çalışanları, suni tohumlama yapan teknisyenler, gıda sektöründe çalışanlar ve laboratuvar çalışanlarının infekte hayvan dokuları, deri ve yün gibi hayvansal materyallerle devamlı temas riski vardır. Bu nedenle hastalık bir meslek hastalığı olarak ortaya çıkabilmektedir (2, 36). Hastalığın insanlara bulaşmasında en temel yol infekte hayvanlara ait pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu sindirim yoludur (2, 30, 110). Ayrıca, infekte materyalle direkt temas, hasarlı yumuşamış portantrelili deri ve solunum yoluyla da etkenler alınmaktadır. Laboratuvar çalışmaları sırasında oluşabilen kazalar ya da *B. abortus* S19 ve *B. melitensis* Rev 1 canlı aşularının uygulanması sırasında oluşabilecek kazalar nedeniyle konjunktiva yolu ile de etkenlere maruz kalılabilmektedir (2, 3, 16, 30, 40). İnsandan insana bulaşma nadir olmakla birlikte, cinsel temas ile etkenlerin bulaşabildiği bildirilmektedir (110).

Brucella'ların hastalık yapma kapasitesi fagositik hücrelerin içinde yaşamını sürdürme ve çoğalma yeteneğine bağlıdır. Makrofajlar tarafından fagosite edilen etkenler lenfoid dokulara, daha sonra da yine makrofajlar içerisinde çoğunlukla kemik iliği, lenf nodülleri, dalak, karaciğer, meme dokusu, eklem ve böbreklere taşınıp, bu bölgelere yerleşebilirler (1, 16, 110).

Hastalığın inkubasyon periyodu oldukça değişkendir. Brusellozis, insanlarda çok çeşitli belirtileri olan sistemik bir infeksiyondur. Akut safhada ortaya çıkan bakteriyemi ile birlikte mikroorganizmalar başta retiküloendotelial dokular olmak üzere çeşitli organ ve sistemlere yayılır. Hastalık geceleri artan dalgalı ateş, terleme, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, yorgunluk, titreme ve sırt ağrısı gibi genel belirtilerle başlar (5, 16). Bazı hastalık olgularında hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati şekillenebilir (1, 110). Kemik, eklemler, deri, sindirim ve solunum sistemi, kardiovasküler ve sinir sisteminde oluşabilen bozukluklardan dolayı hastalığın klinik görünümü birçok infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan hastalığı düşündürülebilir. Etken hayatta kaldığında ve mononükleer fagositik sistemde çoğaldığında kronik formda fokal komplikasyonlar ve nüksler gözlenir. Hayati tehlike yaratan fokal komplikasyonlar endokarditis ve nörobrusellozis olmakla birlikte, vakaların tamamında ölüm oranı %1'den daha düşüktür (5, 110). Erkeklerde Brusellozise bağlı sterilite görülürken, kadınlarda *Brucella* türlerinin üremeleri üzerine olumlu etki yapan eritritolün plasentada bulunmaması nedeniyle abortus şekillenmez (110).

Brusellozisin insanlardaki tanısında da ilk yapılması gereken işlem bakteriyolojik kültür yöntemleridir. Ancak incelenecek örneklerde etkenin üretilmesi için muayene materyalinin hastalığın belirli dönemlerinde alınmasının gerekliliği, özellikle kronik olgularda kültür yöntemlerinin her zaman sonuç vermemesi gibi nedenlerden ötürü hastalığın tanısında serolojik yöntemlere de sıkça başvurulmaktadır. Bu amaçla en yaygın uygulanan testler tüp ve lam aglütinasyon, anti-insan globülininin kullanıldığı aglütinasyon testi (Coombs reaktifi ile tüp aglütinasyon), merkaptotanol veya rivanol presipitasyon testi, KFT, indirekt hemaglütinasyon testi, FAT ve ELISA'dır (3, 16, 110). Bunun yanı sıra, PZR gibi moleküler yöntemlerden de yararlanılmaktadır (49, 110).

Brucella türlerine karşı *in vitro* aktiviteye sahip çok sayıda antibiyotik olmasına rağmen, bunlardan çok azı insan Brusellozisinin tedavisinde etkindir. Yetersiz tedavi, hastalığın kronikleşmesine ve uzun dönemde bazı istenmeyen etkiler bırakmasına neden olur. Önemli olan sadece akut hastalığı kontrol etmek değil, aynı zamanda hastalığın komplikasyonlarını ve tekrarlamasını önlemektir.

Tedavide genellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde ikili veya bazı durumlarda da üçlü kombine antibiyotikler kullanılır. Tetrasiklinler, özellikle de doksisisilin antibiyotikler içerisinde en etkili olanıdır. Bunun dışında, rifampin, streptomisin (veya diğer aminoglikozitler), gentamisin, trimetoprim/sulfametaksazol ve florokinolonlar gibi antibiyotiklerin uygun kombinasyonları da önerilir (5, 110). Antibiyotiklerin etkili olabilmeleri için, semptom ve komplikasyonlar ortadan kalkmış olsa bile en az 6 hafta süreyle kullanılmaları gerekmektedir (1, 110).

Brusellozisin insidensi ve insanlardaki kontrolü doğrudan hayvanlarda görülme sıklığı ile ilgilidir (30, 110). Brusellozisin insanlarda kullanılan uygun, ticari bir aşısı yoktur. Bu sebeple korunmada etkenin hayvan konakçılarındaki kontrolü oldukça önemlidir. Enfekte hayvanlarla yakın temasta olan tüm insanların hijyenik önlemler alması, iyi pişirilmiş et ve et ürünleri ile iyi ısı işlemi görmüş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi, mezbaha ve çiftlik çalışanları dahil kamuoyunun hastalık konusunda bilinçlendirilmesi ve hastalık çıkan odalarda hastalığın resmi kurumlara zaman geçirilmeden bildirilmesi korunmada etkili olacak faktörler arasındadır (1, 110).

Antibiyotiklerin keşfinden önce insan Brusellozisini tarif eden en iyi tanımlardan birisi "bu hastalık insanı nadiren öldürür, ancak çoğunlukla hastaya keşke ölseydin dedirtir" şeklinde 1943 yılında Time dergisinde yapılmıştır (4).

BRUSELLOZİS ve TEK SAĞLIK YAKLAŞIMI

Son yıllarda zoonoz hastalıkların sık sık tekrar ediyor olması, bunların bütün dünyada hayvan sağlığının olduğu kadar insan sağlığını da etkilemesi, hem ulusal hem de uluslar arası otoriteleri alarma geçirmiştir. Böylece 19. yüzyılda ortaya çıkmış olan "Tek Tıp/Tek Sağlık" yaklaşımı yeniden önem kazanmıştır. "Tek Sağlık" yaklaşımı insan ve hayvan sağlığına hizmet eden veteriner hekimleri, beşeri hekimleri ve diğer sağlık profesyonellerini kapsayan bir terim olmakla birlikte, hayvanlardan insanlara geçebilen ve halk sağlığı açısından tehdit oluşturan infeksiyöz hastalıkların kontrolü ile bu hastalıkların yayılımı ve evriminin anlaşılmasını sağlayan bir kavramdır (111).

"Tek Sağlık" kavramı çerçevesinde Brusellozis değerlendirildiğinde; farklı hayvan türleri ve insanı infekte eden *Brucella* türlerini tanımlamanın; infeksiyon kaynağını belirlemek ve hedefe yönelik kontrol önlemlerinin geliştirilmesinde çok önemli olduğu ortadadır. Bu durumda dikkate alınması ve yapılması gerekenler şu şekilde özetlenebilir (11):

-Sığırlar *B. abortus*'un, koyun ve keçi ise *B. melitensis*'in öncelikli konakçısı olduğu halde, *B. abortus* koyun ve keçi için, *B. melitensis* ise sığırlar için infeksiyon kaynağıdır ve konakçı tarafından korunurlar. Bu nedenle hayvanları infekte eden konakçı korumasındaki *Brucella* türleri, sağlam ve güvenilir kontrol önlemlerini desteklemek için mutlaka identifiye edilmelidir.

-Özellikle seroprevalansa dayanan çalışmalarda, aşıdan kaynaklı serolojik karışıklıklar olabileceğinden hayvanın aşı durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

-İnfekte annelerden doğan buzağılar, kuzular ve domuz yavruları sağlıklı görünseler bile aşılama durumlarına bakılmaksızın infekte olabilirler. Böyle hayvanlar aşı uygulansa bile sürüdeki infeksiyonu sürdürürler.

-Kitle aşılama uygulamaları uygulandığı zaman hem infekte hayvanlar hem de infekte olmayan hayvanlar aşılanır. Koruyucu aşılama uygulamalarında aşının abort hızını ve sütle etken saçılımını azaltarak tedavi edici ve koruma özelliği olduğu belgelenmiştir.

-Geleneksel olmayan çiftlik hayvanlarının (Tibet sığırları ve develer) insan Brusellozisine etkisinin ele alınmasına ihtiyaç vardır. *B. abortus* ve *B. melitensis* ile infekte olan deve familyasının konakçı rolleri araştırılmalıdır.

-İnsanları çoğunlukla infekte eden patojenler (*B. melitensis*, *B. abortus* ve *B. suis*) açısından, özellikle karışık sürülerin bulunduğu yerlerde hastalık nedeni olan hayvan konakçı daima identifiye edilmelidir.

-İnsan infeksiyonlarının çoğu gıda kaynaklı (infekte süt ve ürünleri) ya da meslek (çiftçi, kasap, veteriner) kaynaklıdır. Eğer insan vakalarında belli meslek gruplarının ağırlıklı üstünlüğü varsa; hayvan konakçılarında kontroller artırılırken, süt ve süt ürünleri ile ilgili hijyenik tedbirlerin çok iyi uygulanması önerilir. Aksi takdirde, genel olarak toplumda ortaya çıkan vakaların çoğunda önerilen ne hijyenik tedbirler ne de kontrol önlemleri etkili bir şekilde uygulanamaz.

"Tek Sağlık" çerçevesinde Brusellozis ve diğer endemik zoonozlarda, hastalığın bütünün anlaşılmasına katkıda bulunan veteriner hekimler, beşeri hekimler, vahşi hayat ve toplum bilimi ile ilgili katılımcılar desteklenmelidir. Profesyonel, bilimsel ve iyi belgelenmiş toplumsal açıdan önem verilen uzlaşmacı ve etkili kontrol stratejileri oluşturulmalı ve bunlar sonuçlandırılmalıdır (11).

KAYNAKLAR

1. Hoover, D.L., Friedlander, A.M. 1997. Brucellosis. 513-521. Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Ed: Zajtchuk, R. US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute. Washington D.C. 691.
2. Aydın, N. 2006. *Brucella* infeksiyonları. 145-163. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar). İlke-Emek Yayınları, Ankara. 332.

3. Office International des Epizooties (OIE). 2009. Manual of Standards for Diagnostic tests and Vaccines. Third edition, Paris, France. Caprine and ovine Brucellosis chapter (2.7.2), Bovine Brucellosis chapter (2.4.3).
4. Seleem, M.N., Boyle, S.M., Sriranganathan, N. 2009. Review Brucellosis: A re-emerging zoonosis. *Veterinary Microbiology*. 140: 392-398.
5. Godfroid, J., Scholz, H.C., Barbier, T., Nicolas, C., Wattiau, P., Fretin, D., Whatmore, A.M., Cloeckaert, A., Blasco, J.M., Moriyon, I., Saegerman, C., Muma, J.B., Al Dahouk, S., Neubauer, H., Letesson, J. 2011. Brucellosis at the animal /ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century, *Preventive Veterinary Medicine*. 102: 118-131.
6. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (GTHB) 2012. Brusellanın konjunktival aşı ile kontrol ve eradikasyonu projesi. Genelge no: 2012/03.
7. Gwida, M., Al Daho, S., Melzer, F., Rösler, U., Neubauer, H., Tomaso, H. 2010. Brucellosis-Regionally Emerging Zoonotic Disease? *Croatian Medical Journal*. 51: 289-295.
8. Nicoletti, P. 2010. Brucellosis: Past, Present and Future. *Contributions, Section of Medical Science*. XXXI: 21-32.
9. He, Y. 2012. Analyses of *Brucella* Pathogenesis, Host Immunity and Vaccine Targets Using Systems Biology and Bioinformatics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2: 1-17.
10. Corbel, M.J. 1997. Brucellosis: An Overview 1st International Conference on Emerging Zoonoses, Jerusalem, Israel. *Emerging Infectious Disease*. 3: 213-221.
11. Godfroid, J., Al Dahouk, S., Pappas, G., Roth, F., Matope, G., Muma, J., Marcott, Y., Tangu, Y., Pfeiffer, D., Skjerve, E. 2012. A "One Health" Surveillance and Control of Brucellosis in Developing Countries: Moving Away from Improvisation. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Disease*. 36: 241-248.
12. Schurig, G.G., Sriranganathan, N., Corbel, M.J. 2002. Brucellosis Vaccines: Past, Present and Future. *Veterinary Microbiology*. 90: 479-496.
13. Nicoletti, P. 1990. Vaccination Against *Brucella*. *Advanced Biotechnology Process*. 13:147-168.
14. Anon. 2009a. Bovine Brucellosis: *Brucella abortus*. College of Veterinary Medicine/Iowa State University.
15. Anon. 2009b. Brucellosis. College of Veterinary Medicine/Iowa State University.
16. Corbel, M.J. 2006. Brucellosis in human and animals. WHO Press, Geneva, Switzerland.
17. Foster, J.T., Beckstrom-Sternberg, S.M., Pearson, T., Beckstrom-Sternberg, J.S., Chain, P.S.G., Roberto, F.F., Hnath, J., Bretin, T., Keim, P. 2009. Whole-Genome-Based Phylogeny and Divergence of the Genus *Brucella*. *Journal of Bacteriology*. 191: 2864-2870.
18. Neta, A.V.C., Mol, J.P.S., Xavier, M.N., Paixao, T.A., Lage, A.P., Santos, R.L. 2010. Review Pathogenesis of Bovine Brucellosis. *Veterinary Journal*. 184: 146-155.

19. Büyük, F., Şahin, M. 2011. Kars yöresinde atık yapan ineklerin çeşitli örneklerinden *Brucella* etkenlerinin kültürel ve moleküler yöntemlerle araştırılması ve olguların epidemiyolojik analizi. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 17: 809-816.
20. Foster, G., Osterman, B.S., Godfroid, J., Jacques, I., Cloeckeaert, A. 2007. *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with Cetaceans and Seals as Their Preferred Hosts. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 57: 2688-2693.
21. Banai, M., Corbel, M. 2010. Taxonomy of *Brucella*. The Open Veterinary Science Journal. 4: 85-101.
22. Scholz, H.C., Nöckler, K., Göllner, C., Bahn, P., Vergnaud, G., Tomaso, H., Al Dahouk, S., Kämpfer, P., Cloeckeaert, A., Maquart, M., Zygmunt, M.S., Whatmore, A.M., Pfeffer, M., Huber, B., Busse, H.J., Kumar, D.E.B. 2010. *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 60: 801-808.
23. Brew, S.D., Perrett, L.L., Stack, J.A., Macmillan, A.P., Staunton, N.J. 1999. Human Exposure to *Brucella* Recovered from a Sea Mammal. Veterinary Record. 144: 483.
24. Sohn, A.H., Prpbert, W.S., Glaser, C.A., Gupta, N., Bollen, A.W., Wong, J.D., Grace, E.M., McDonald, W.C. 2003. Human Neurobrucellosis with Intracerebral Granuloma Caused by a Marine Mammal *Brucella* spp. Emerging Infectious Disease. 9: 485-488.
25. McDonald, W.L., Jamaludin, R., Mackereth, G., Hansen, M., Humphrey, S., Short, P., Taylor, T., Swingler, J., Dawson, C.E., Whatmore, A.M., Stubberfield, E., Perrett, L.L., Simmon, G. 2006. Characterization of a *Brucella* spp. Strain as a Marine-Mammal Type Despite Isolation from a Patient with Spinal Osteomyelitis in New Zealand. Journal of Clinical Microbiology. 44: 4363-4370.
26. Holt, J.G., Krieg, N.R., Sneath, P.H.A., Staley, J.T., Williams, S.T. 1994. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 787.
27. Quinn, P.J., Markey, B.K., Carter, M.E., Donnelly, W.J.C., Leonard, F.C. 2004. Veterinary Microbiology and Microbial Disease. 162-167. Blackwell Publishing Professional, Iowa. 536.
28. Quinn, P.J., Carter, M.E., Markey, B.K., Carter, G.R. 1999. Clinical Veterinary Microbiology. 261-267. Harcourt Publishers Limited, London. 684.
29. Arda, M. 2011. Temel Mikrobiyoloji. Medisan Yayınları, Ankara. 568.
30. Anon. 2010. Brucellosis. [<http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/gemp/--avis/B103brucellosis/index.html>] Erişim tarihi: 12.07.2013.
31. Nicoletti, P. 2011a. Brucellosis in Cattle. The Merck Veterinary Manual for Veterinary Professionals. [http://www.merckmanuals.com/vet/reproductive_system/brucellosis_in_large_animals/brucellosis_in_cattle.html] Erişim tarihi: 15.7.2013.
32. Atluri, V.L., Xavier, M.N., de Jong, M.F., den Hartigh, A.B., Tsohis, R.M. 2011. Interactions of the Human Pathogenic *Brucella* Species with Their Hosts. Annual Review of Microbiology. 65: 523-541.

33. Sriranganathan, N., Seleem, M.N., Olsen, S.C., Samartino, L.E., Whatmore, A.M., Bricker, B., O'callaghan, D., Halling, S.M., Crasta, O.R., Wattam, R.A., Purkayastha, A., Sobral, B.W., Snyder, E.E., Williams, K.P., Yu, G.X., Fitch, T.A., Roop, R.M., de Figueiredo, P., Boyle, S.M., He, Y., Tsolis, R.M. 2009. *Brucella*. 1-64. Genome mapping and genomics in animal-associated microbes. Springer, Berlin, Heidelberg. 233.
34. Nielsen, K., Yu, W.L. 2010. Serological Diagnosis of Brucellosis. Contributions, Section of Medical Science. XXXI: 65-89.
35. Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (GKGM). 2009. Bruselloz ile Mücadele Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarihi: 03.04.2009 Resmi Gazete Sayısı: 27189 Erişim: [<http://mevzuat.basbakanlik.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.12955&MevzuatIisk=i=0&sourceXmlSearch=bruselloz>] Erişim tarihi: 15.8.2013.
36. Irmak, H. 2010. Brusellozisin kontrolü amacıyla Sağlık Bakanlığınca yapılan çalışmalar. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. Ankara. 54-58.
37. İlhan, Z., Keskin, O., Sareyyüpoğlu, B., Kökçü, L., Akan, M. 1999. Bir sığırcılık işletmesinde *Brucella abortus* epidemisi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 46: 257-262.
38. Şahin, M., Genç, O., Ünver, A., Otlı, S. 2008. Investigation of bovine Brusellozis in the Northeastern Turkey. Tropical Animal Health Production. 40: 281-286.
39. Çelebi, S. 2003. Brusellozun Epidemiyolojisi. Ankem Dergisi. 3: 340-343.
40. Meyer, M.E. 1990. *Brucella*. 85-91. Diagnostic Procedures in Veterinary Bacteriology and Mycology. Academic Press, San Diego, California. 620.
41. Xavier, M.N., Paixão, T.A., Hartigh, A.B., Tsolis, R.M., Santos, R.L. 2010. Pathogenesis of *Brucella* spp. The Open Veterinary Science Journal. 4: 109-118.
42. Megid, J., Mathias, L.A., Robles, C.A. 2010. Clinical Manifestations of Brucellosis in Domestic Animals and Humans. The Open Veterinary Science Journal. 4: 119-126.
43. Poester, F.P., Nielsen, K., Samartino, L.E., Yu, W.L. 2010. Diagnosis of Brucellosis. *The Open Veterinary Science Journal*. 4: 46-60.
44. Nielsen, K. 2002. Diagnosis of Brucellosis by Serology. *Veterinary Microbiology*. 90: 447-459.
45. Çakır, A. 2008. Hayvan Besleme ve Sürü Sağlığı. İfovvet Dergisi Eki. 4: 98-102.
46. Abdoel, T., Dias, I.T., Cardoso, R., Smits, H.K. 2008. Simple and Rapid Field Tests for Brucellosis in Livestock. *Veterinary Microbiology*. 130: 312-319.
47. Nielsen, K., Smith, P., Yu, W.L., Elmgren, C., Halbert, G., Nicoletti, P., Perez, B., Conde, S., Samartino, L., Nicola, A., Bermudez, R., Renteria, T. 2008. Validation of a Second Generation Competitive Enzyme Immunoassay (CELISA) for the Diagnosis of Brucellosis in Various Species of Domestic Animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 125: 246-250.
48. Renoux, M. 1980. A passive hemagglutination test for the detection of *Brucella* infection. *Journal of Immunological Methods*. 32: 349.
49. Aktaş, O. 2003. Brusellozda Mikrobiyolojik Tanı. Ankem Dergisi. 17: 336-339.

50. Badur, S. 1990. Brusellozda serolojik tanı ve seroepidemioloji. *Klimik Dergisi*. 3: 17-20.
51. Nielsen, K., Kelly, L., Gall, D., Nicoletti, P., Kelly, W. 1995. Improved Competitive Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Bovine Brucellosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 46: 285-291.
52. Dakman, A., Küçükayan, U., Ülker, U., Müştak, H.K. 2010. Sığır ve Koyun Brusellozisinin Serolojik Teşhisinde Konvansiyonel Testler ile Kompetatif-Elisa'nın Karşılaştırılması. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 21: 63-69.
53. Genç, O., Büyüktanır, Ö., Yurdusev, N. 2011. Development of an Individual Rapid Test Based on Enzymatic Immnofiltration Assay for Detection of Anti-*Brucella abortus* Antibody in Bovine Sera. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 23: 49-56.
54. Saegerman, C., Vo, T.K.O., de Waele, L., Gilson, D., Bastin, A., Dubray, G., Flanagan, P., Limet, J.N., Letesson, J.J., Godfroid, J. 1999. Diagnosis of Bovine Brucellosis by Skin Test: Conditions for the Test and Evaluation of its Performance. *Journal of the British Veterinary Association*. 145: 214-218.
55. Bricker, B.J. 2002. PCR as a diagnostic tool for brucellosis. *Veterinary Microbiology*. 90: 435-446.
56. Evangelista, T.B.R., Santos, H.O., de los Navarro, A.F.L., Basulto, G.E.M., Nielsen, K., Francisco, M., Gomez, M., Roseles, J.F.M., Manriquez, L.C.P. 2005. Evaluation of polymerase chain reaction test (PCR) for the diagnosis of bovine Brusellozis. *Técnica Pecuaria en México*. 43: 117-126.
57. Ünver, A., Erdoğan, H.M., Atabay, H.İ., Şahin, M., Güneş, V., Çitil, M., Gökçe, H.İ. 2006. Sığır atıklarından izole edilen *Brucella* türlerinin RAPD-PCR ile genotiplendirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12: 121-127.
58. Leal-Klevezas, D.S., Martinez-Vazoquez, I.O., Lopez-Merino, A., Martinez-Soriano, J.P. 1995. Single-step PCR for detection of *Brucella* spp. from blood and milk of infected animals. *Journal Clinical Microbiology*. 33: 3087-3090.
59. Bartels, C., Bergevoet, R., Emmerzaal, A., Gee, T., Schrijver, R., Zijderveld, F. 2012. Türkiye'de Bruselloz ve Tüberkülozun Yok Edilmesi. *Ruminant Performans Dergisi*. 8: 6-32.
60. European Commission Health and Consumers Directorate (2009). Working Document on Eradication of Bovine, Sheep and Goats Brucellosis in the EU accepted by the "Bovine" and "Sheep and Goats" Brucellosis subgroups of the Task Force on monitoring animal disease eradication. *Veterinary Control Programmes*. 31.
61. Moriyón, I., Grilló, M.J., Monreal, D., González, D., Marín, C., López-Goñi, I., Mainar-Jaime, R.C., Moreno, E., Blasco, J.M. 2004. Rough Vaccines in Animal Brucellosis: Structural and Genetic Basis and Present Status. *Veterinary Research*. 35: 1-38.
62. World Health Organization (WHO). 1997. The Development of New/Improved Brucellosis Vaccines. Report of WHO Meeting With the Participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and the Office International des Epizooties (OIE) Geneva, Switzerland.

63. Oliveria, S.C., Macedo, G.C., Almeida, L.A., Oliveria, F.S., Onate, A., Cassataro, J., Giambartolomei, H. 2010. Recent Advances in Understanding Ummunity Against Brucellosis: Application for Vaccine Development. *The Open Veterinary Science Journal*. 4: 102-108.
64. Salmakov, K.M., Fomin, A.M., Plotnikova, E.M., Safina, G.M., Galimova, G.M., Salmokova, A.V., Ivanov, A.V., Panin, A.N., Sklyarov, O.D., Shumilov, K.V., Klimanov, A.I. 2010. Comparative study of the immunobiological properties of live Brusellozis vaccines. *Vaccine*. 28S: 35-40.
65. Buck, J.M., Cotton, W.E., Smith, H.E. 1938. Vaccination of Calves and Yearlings Against Bang's Disease. *Technical Bulletin*. 658:1-6.
66. Miranda, K.L. 2009. Safety of *Brucella abortus* RB51 Vaccination of Adult Cows. Bacteriological evaluation of milk. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 128: 317-318.
67. Alton, G.G., Jones, L.M., Angus, RD., Verger, J.M. 1988. Techniques for the Brucellosis laboratory. INRA, Paris. 190.
68. Corbel, M.J., Stuart, F.A., Brewer, R.A., Jeffrey, M., Bradley, R. 1989. Arthropathy associated with *Brucella abortus* strain 19 vaccination in cattle. II. Experimental studies. *British Veterinary Journal*. 145: 347-356.
69. Siadat, S.D., Salmani, A.S., Aghasadeghi, M.R. 2012. Brucellosis Vaccines: An Overview. *Zoonosis*. 9: 144-166.
70. Bagüés, M.P.J., Elzer, P.H., Jones, S.M., Blasco, J.M., Enright, F.M., Schurig, G.G., Winter, A.J. 1994. Vaccination with *Brucella abortus* Rough Mutant RB51 Protects BALB/c Mice Against Virulent Strains of *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* and *Brucella ovis*. *Infection and Immunity*. 62: 4990-4996.
71. Conde-Álvarez, R., Arce-Gorvel, V., Gil-Ramírez, Y., Iriarte, M., Grilló, M.J., Gorvel, J.P., Moriyón, I. 2012. Lipopolysaccharide as a target for brucellosis vaccine design. *Microbial Pathogenesis*. 58: 29-34.
72. Elberg, S.S. 1981. A Guide to the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Human Brucellosis. WHO Documents, VPH/81. 31, Rev1.
73. Alton, G.G., Comer, L.A., Plackett, P. 1983. Vaccination of cattle against Brusellozis using either a reduced dose of strain 19 or one or two doses of 45/20 vaccine. *Australian Veterinary Journal*. 60: 175-177.
74. Palmer, M.V., Olsen, S.C., Cheville, N.F. 1997. Safety and Immunogenicity of *Brucella abortus* Strain RB 51 Vaccine in Pregnant Cattle. *American Journal of Veterinary Research*. 58: 472-477.
75. Cheville, N.F., Olsen, S.C., Jensen, A.E., Stevens, M.G., Palmer, M.V., Florance, A.M. 1996. Effects of age at vaccination on efficacy of *Brucella abortus* RB51 to protect cattle against Brucellosis. *American Journal of Veterinary Research*. 57: 1153-1156.
76. Olsen, S.C. 2000. Immune responses and efficacy after administration of a commercial *B. abortus* strain RB51 vaccine to cattle. *Veterinary Therapeutics*. 1: 183-191.
77. Kurar, E., Splitter, G.A. 1997. Nucleic Acid Vaccination of *Brucella abortus* Ribosomal L7/L12 Gene Elicits Immune Response. *Vaccine*. 15: 1851-1857.

78. Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü (PVKAE). 2012. Erişim: [http://penvet.gov.tr/urunler.asp?res=ana&id=624#.] Erişim tarihi: 19.09.2013.
79. Eskiizmirli, S. 2005. AB Giriş Sürecinde İki Önemli Zoonoz: Brusellozis ve Tüberkülozis. İzmir Veteriner Hekimler Bülteni. 2: 19-20.
80. Garin-Bastuji, B., Blasco, J.M., Grayon, M., Verger, J.M. 1998. *Brucella melitensis* Infection in Sheep: Present and Future. Veterinary Research. 29: 255-274.
81. Nicoletti, P. 2013. Brucellosis in Goats. The Merck Veterinary Manual for Veterinary Professionals. Erişim:[http://www.merckmanuals.com/vet/reproductive_system/brucellosis_in_large_animals/brucellosis_in_goats.html] Erişim tarihi: 21.9.2013.
82. Luncsinger, D.W., Anderson, R.K. 1979. Longitudinal Studies of Naturally Acquired *Brucella abortus* Infection in Sheep. American Journal Veterinary Record. 40:1307-1312.
83. Paolicchi, F.A., Terzolo, H.R., Campero, C.M. 1993. Isolation of *Brucella suis* from the Semen of a Ram. Veterinary Record. 132: 67.
84. Lucero, N.E., Ayala, S.M., Escobar, G.I., Jacob, N.R. 2008. *Brucella* isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. Epidemiology & Infection. 136: 496-503.
85. Capasso, L. 2002. Bacteria in two-millenia-old cheese and related epizoonoses in Roman populations. Journal of Infection. 45: 122-127.
86. Kaltungo, B.Y., Saidu, S.N.A., Sackey, A.K.B., Kazeem, H.M. 2013. Serological Evidence of Brucellosis in Goats in Kaduna North Senatorial District of Kaduna State, Nigeria. ISRN Veterinary Science. 1-6.
87. Grilló, M.J., Barberan, M., Blasco, J.M. 1997. Transmission of *Brucella melitensis* from Sheep to Lambs. Veterinary Record. 140: 602-605.
88. Büyük, F., Çelebi, Ö., Şahin, M., Ünver, A., Tazegül, E. 2011. İki Farklı Koyun ve Keçi Sürüsünde *Brucella* ve *Campylobacter* Ortak Enfeksiyonu. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 17: 177-180.
89. Neto, F., Vaz, Y. 2002. Conjunctival Rev 1 Vaccination of Adult Sheep and Goats. Épidémiologie et Santé Animale. 42: 97-107.
90. Elzer, P.H., Enright, F.M., McQuiston, J.R., Boyle, S.M., Schurig, G.G. 1998. Evaluation of a rough mutant of *Brucella melitensis* in pregnant goats. Research in Veterinary Science. 64: 259-260.
91. Blasco, J.M., Marin, C.M., Barberan, M., Moriyón, I., Diaz, R. 1987. Immunization with *Brucella melitensis* Rev 1 against *Brucella ovis* infection of rams. Veterinary Microbiology. 14: 381-392.
92. Ridler, A. 2002. An Overview of *Brucella ovis* infection in New Zealand. New Zealand Veterinary Journal. 50: 96-98.
93. Nicoletti, P. 2011b. Brucellosis in Sheep. The Merck Veterinary Manual for Veterinary Professionals. [http://www.merckmanuals.com/vet/reproductive_system/brucellosis_in_large_animals/brucellosis_in_sheep.html] Erişim tarihi:15.7.2013.

94. Anon. 2009c. Ovine Epididymitis: *Brucella ovis*. College of Veterinary Medicine/Iowa State University.
95. Nicoletti, P. 2011c. Brucellosis in Pigs. The Merck Veterinary Manual for Veterinary Professionals. [http://www.merckmanuals.com/vet/reproductive_system/brucellosis_in_large_animals/brucellosis_in_pigs.html] Erişim tarihi:15.7.2013.
96. Anon. 2012. Canine Brucellosis: *Brucella canis*. College of Veterinary Medicine/Iowa State University.
97. Spink, W.W., Morisset, R. 1970. Epidemic Canine Brucellosis due to a New Species: *Brucella canis*. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 81:43-50.
98. Aras, Z., Uçan, U.S. 2010. Detection of *Brucella canis* from inguinal lymph nodes of naturally infected dogs by PCR. Theriogenology. 74: 658-662.
99. Nicoletti, P. 2011d. Brucellosis in Horses. The Merck Veterinary Manual for Veterinary Professionals. [http://www.merckmanuals.com/vet/reproductive_system/brucellosis_in_large_animals/brucellosis_in_horses.html] Erişim tarihi:15.7.2013.
100. Mair, T.S., Divers, T.J. 2009. Brucellosis in the Horse. Equine Veterinary Education –Peer-Reviewed Book. Infectious Disease of the Horse. 275-280.
101. Denny, H.R. 1973. A Review of Brucellosis in the Horse. Equine Veterinary Journal. 5: 121-125.
102. Çelebi, Ö., Büyük, F., Gülmez, A., Ünver, A., Otlu, S. 2013. Seroprevalance of Brucellosis in Horses in Kars and Ardahan Provinces of Turkey Where Ruminant Brucellosis is Endemic and Prevalent. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 19: 541-546.
103. Jepson, P.D., Brew, S., Macmillan, A.P., Baker, J.R., Barnet, J., Kirkwood, J.K., Kuiken, T., Robinson, I.R., Simpson, V.R. 1997. Antibodies to *Brucella* in Marine Mammals Around the Coast of England and Wales. Veterinary Record. 141: 513-515.
104. Rhyan, J.C., Gidlewski, T., Ewalt, D.R., Hennager, S.G., Lambourne, D.M., Olsen, S.C. 2001. Seroconversion and Abortion in Cattle Experimentally Infected with *Brucella spp.* Isolated from a Pasific Harbour Seal (*Phoca vitulina richardsi*). Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 13: 379-382.
105. Whatmore, A.M., Dawson, C.E., Groussaud, P., Koylass, M.S., King, A.C., Shankster, S.J., Sohn, A.H., Probert, W.S., McDonald, W.L. 2008. Marine Mammal *Brucella* Genotype Associated with Zoonotic Infection. Emerging Infectious Diseases. 14: 517-518.
106. Abbas, B., Agap, H. 2002. A Review of Camel Brucellosis. Preventive Veterinary Medicine. 55: 47-56.
107. Rafieipour, A., Ziaei, N. 2007. Brucellosis of Camels in Iran. Erişim: [http://www.priory.com/vet/Brucellosis_in_camels.htm] Erişim Tarihi: 28.9.2013.
108. Khalili, M., Sami, M., Aflatoonian, M.R., Shahabi-Nejad, N. 2012. Seroprevalance of Brucellosis in Slaughterhouse Workers in Kerman City, Iran. Asian Pasific Journal of Tropical Disease. 2: 448-450.

109. Ertek, M. 2003. Bruselloz: Klinik Formları ve Özellikleri. *Ankem Dergisi*. 17: 333-335.
110. Young, E. 2006. *Brucella* spp. 265-271. *Principles and Practice of Clinical Bacteriology*. John Wiley&Sons Ltd., England. 604.
111. Temizyürek, A. 2007. Veteriner Hekimler ve Beşeri Hekimler Tek Sağlık Konseptine Geri Dönüyor. *Aktüel Dergisi*. 78: 16-23.