

בקטרמיה על ידי *Brucella melitensis* בחולים מבוגרים מאושפדים בנגב

תקציר:

רקע: ברוצלזיס היא מחלה זיהומית הנגרמת מחיידק הברוצלה, קוקרביצילי גראם-שלילי קטן הצומח לאט במעבדה. מוכרים שישה זנים שונים של החיידק, ארבעה גורמים למחלה בבני אדם והנפוץ ביותר ביניהם הוא *Brucella melitensis*. הנגב הוא אזור אנדמי לזיהום *B. melitensis*.

המטרה במחקר: תיאור הביטויים הקליניים וההפרעות המעבדתיות בחולים מבוגרים המאושפדים עם *Brucella melitensis* – בקטרמיה, ובדיקת הקשר בין פרמטרים מעבדתיים שונים ובין תוצאים וסיבוכים של המחלה.

שיטות: נערך מחקר רטרוספקטיבי. נכללו כל המאושפדים במרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה בין התאריכים 1.1.2006–31.12.2011 עם הבקטרמיה *B. melitensis*. נאספו פרטים דמוגרפיים, קליניים ומעבדתיים.

תוצאות: 114 חולים אותרו, רובם ממוצא בדואי (92%). הגיל הממוצע היה 44 שנים (± 18.4), 62 נשים (54%) מתוך 11 הרוות. רובם נחשפו לכבשים, לחלב/מוצרי חלב בלתי מפוסטרים. התסמינים הבולטים היו חום גבוה, ארתרלגיה, מיאלגיה, כאב ראש וכאב גב תחתון. סיבוכים נצפו ב-22 חולים (19%): אוסטיומאליטיס, הפלה מוקדמת (36% מהנשים ההרות), אנדוקרדיטיס, ואפידימיטיס. שכיחות הסיבוכים הייתה במיתאם עם אנמיה, ליקופניה ($p=0.03$) ורמת טסיות דם נמוכה ($p=0.03$). ירידת אלבומין ביחידה אחת נמצאה במיתאם עם הארכת האשפוז ב-1.9 ימים, ועליית גיל החולה בעשור נמצאה במיתאם עם הארכת האשפוז ב-0.4 ימים. סיבוכים נצפו ב-45% מהנשים ההרות לעומת 10% בנשים שאינן הרות ($p=0.01$). הישנות המחלה נצפתה בתשעה חולים (8%), מתוכם רק אחד קיבל טיפול אנטיביוטי מתאים.

מסקנות: בקטרמיה *Brucella melitensis* בנגב מתרחשת בעיקר באוכלוסייה הבדואית לאחר חשיפה לכבשים או לתוצריהם. גיל מבוגר וערכי אלבומין נמוכים מאריכים את מספר ימי האשפוז. ירידה במספר הליקוציטים, הניטרופילים בפרט, ובמספר טסיות הדם, יכולה לנבא היארעות סיבוכים. בנשים הרוות עם בקטרמיה *Brucella melitensis* קיימת שכיחות גבוהה של סיבוכים. הישנות המחלה נדירה מאוד בחולים המקבלים טיפול אנטיביוטי הולם.

מילות מפתח:
KEY WORDS:

ברוצלזיס; *Brucella melitensis*; בקטרמיה; מוצא בדואי; הריון.
Brucellosis; Brucella melitensis; Bacteremia; Bedouin-Arab origin; Pregnancy

הקדמה

ברוצלזיס היא מחלה זואונוטית מהנפוצות בעולם [1]. חיידק הברוצלה שגורם למחלה הוא קוקרביצילי גראם-שלילי. הזנים שיכולים לגרום למחלה בבני אדם הם: *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* [2], כאשר הזן שגורם למחלה בבני אדם בישראל הוא *B. melitensis* ("ב'מ") [3]. המחלה מועברת לאדם, בעיקר עקב חשיפה לנוזלים שמקורם בבעלי חיים או חשיפה למוצרי מזון שיוצרו מחלב לא מפוסטר. עם זאת, דווח גם על מספר דרכי הדבקה נוספות: העברה באירוסול בעובדי מעבדה וצוות רפואי [4], העברה מאדם לאדם בקיום יחסי מין או במגע דם [5], והעברה ורטיקאלית מהאם לעובר [6].

האפידמיולוגיה של המחלה השתנתה בעשורים האחרונים באופן ניכר. אזורים שהיו בעבר אנדמיים, כגון ישראל, צרפת ורובה של אמריקה הלטינית, הצליחו להשיג שליטה על המחלה, בעוד

שבאזורים אחרים, בעיקר במרכז אסיה, נראו לראשונה אנשים שלקו במחלה [7]. בשנת 1998 דווח בישראל על 181 חולי ברוצלזה חדשים. מספר זה פחת ל-56 חולים בשנת 2002, אך חזר ועלה בשנת 2007 לערכים דומים שדווחו טרם הירידה. סך הכול דווח בישראל בין השנים 1998–2009 על 1,511 חולי ברוצלזיס, כאשר מספר הדיווחים מאזור באר שבע היה הגבוה ביותר – 38% [3]. מספר החולים בישראל הוא הערכה בחסר של מספר החולים האמיתי בשל תת דיווח. המחלה יכולה להופיע באופן חד, חידד וכתרוני (עם הפגות והתלקחויות). במרבית החולים הביטויים הקליניים הם חום וסימנים מערכתיים נוספים, כמו הזעה, חוסר תיאבון וירידה במשקל [2].

מעורבות שריר-שלד קיימת בכ-50% מהחולים (מיפרקים, עצמות ושרירים), בכ-16% קיימת מעורבות של הריאות וב-10% מהחולים קיימת מעורבות מערכת המין-שתן [8]. אנדוקרדיטיס, שמהווה סיבוך בעל פוטנציאל קטלני, דווח ב-5% מהחולים. עשויה להופיע בנוסף מעורבות של מערכת העצבים המרכזית, העיניים והעור [8]. ההיארעות של ברוצלזיס בזמן הריון מהווה מוקד עניין

¹ *B. melitensis* – ב'מ

טבלה 1: מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של אוכלוסיית המחקר	
מאפיינים	[%] N=114
גיל ממוצע שנים (SD±)	44 (±18.4)
מגדר נשים נשים הרות	62 (54) 11 (18)
מוצא בדואים יהודים	105 (92) 9 (8)
דרכי הדבקה חשיפה לחלב / מוצרי חלב בלתי מפוסטרים חשיפה לבשר מזוהם מגע עם הפרשות בע"ח	N=81 35 (42) 33 (40) 15 (18)
חום ממוצע בקבלה °C (SD±)	38.2 (±1)
מספר ימי חום לפני אשפוז	12.9 (±12.2)
תלונות חום ארתלגיה מיאלגיה כאב ראש כאב גב תחתון	106 (93) 40 (35) 38 (33) 33 (28) 30 (26)
סיבוכים ארתריטיס ואוסטיאומיאליטיס הפלה טבעית (ב"ב 36% מתוך הנשים ההרות) אנדוקרדיטיס אפידידימיטיס	N=22 13 (59%) 4 (18%) 3 (13%) 3 (13%)
טיפול אנטיביוטי מתאים	96 (85%)
הישנות המחלה	9 (8%)

מקסימום, ערך מינימום, סטית תקן ושגיאת תקן) בהתאם לסולם המדידה של כל משתנה. כדי לבדוק האם קיים קשר בין בדיקות הדם, גיל לבין משך אשפוז בוצעו תבחני תסוגה ליניארית. כדי לבדוק האם קיים קשר בין המשתנים הדמוגרפיים והאפידמיולוגיים לבין משך האשפוז בוצעו ניתוחי T-Test למשתנים דיכוטומיים או ניתוחי שונות (ANOVA) למשתנים מרובי ברירות. כדי לבדוק האם קיים קשר בין בדיקות הדם, גיל, משתנים דמוגרפיים ואפידמיולוגיים לבין סיבוכי המחלה, בוצעו ניתוחי תסוגה לוגיסטית, תבחני Fisher exact ו- χ^2 . רמת המובהקות בכל התבחינים הייתה $\alpha=0.05$.

תוצאות

מאה וארבעה עשר חולים אובחנו עם ברוצלזיס ותרבות דם חיובית לב"מ, ונכללו במחקר. בטבלה 1 מובאים מאפייני אוכלוסיית המחקר. הגיל הממוצע של החולים היה 44 שנים (± 18.4), 50% מהחולים היו בני 40 שנים ומטה. שישים ושתיים היו נשים (54%) מתוכן 11 היו הרות. מאה וחמישה חולים (92%) היו ממוצא בדואי. אופן ההדבקה ידוע ב-81 חולים וכלל חשיפה לחלב/מוצרי חלב בלתי מפוסטרים, חשיפה לבשר בעלי החיים המזוהמים ומוצרי או מגע עם הפרשות בעלי חיים. לא נמצא הבדל בין דרכי ההדבקה באוכלוסייה הבדואית והאוכלוסייה היהודית ($p=0.13$) או בין גברים לנשים ($p=0.45$). התסמינים הבולטים היו חום גבוה, ארתלגיה, מיאלגיה, כאב ראש וכאב גב תחתון. משך הזמן הממוצע מעליית החום ועד

מיוחד. במספר מחקרים ופרשות חולים הודגמה עלייה בשיעור ההפלות והלידות המוקדמות בנשים הרות עם ברוצלזיס [9,10]. בדיקות המעבדה השגרתיות אינן סגוליות (ספציפיות): לימפוציטוזיס יחסית, תרומבוציטופניה, ליקופניה, פאנציטופניה, אנמיה ועלייה באנזימי כבד [2]. מאחר שהתסמינים והסימנים אינם סגוליים, ברוצלזיס עשויה להציב אתגר אבחוני, המחייב לעיתים אשפוז וביצוע בדיקות קליניות ומעבדתיות נרחבות. למרות שניתן לאבחן את המחלה בסרולוגיה ותבחינים חדשניים כמו PCR, בידוד החידק בתרבות דם או לשד עצם מהווה מדד הזהב (Gold standard) לאבחון המחלה [11]. ברוצלזיס היא מחלה אנדמית בקרב האוכלוסייה הבדואית בנגב. במחקר שנבדק בו סיבות לאשפוז בשל חום בבית החולים סורוקה בקרב בדואים, נמצא שברוצלה היא הבקטרמיה השכיחה ביותר באוכלוסייה זו. בקרב 60% מהחולים עם ברוצלזה האבחנה הראשונה הייתה מוטעית, ורק 57% קיבלו טיפול אנטיביוטי התחלתי הולם (דהיינו מישלב של גנטמיצין או סטרפטומיצין למשך שבועיים ודוקסיצילין למשך שישה שבועות) [12]. למיטב ידיעתנו, עד היום לא נבדק הקשר בין פרמטרים מעבדתיים שונים, ובין תוצאים וסיבוכים של המחלה.

מטרות

המטרות במחקר הן: לדווח על הביטויים הקליניים וההפרעות המעבדתיות בחולים מבוגרים המאושפזים עם בקטרמיה של ב"מ; לבדוק את הקשר בין פרמטרים מעבדתיים שונים, ובין תוצאים וסיבוכים של המחלה.

שיטות מחקר

אוכלוסיית המחקר:

הוכללו במחקר כל החולים מגיל 18 שנים ומעלה שאושפזו במרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, בין התאריכים ינואר 2006 ועד דצמבר 2011, עם תרבות דם חיובית אחת לפחות לב"מ.

איסוף נתונים:

איסוף הנתונים נעשה באופן רטרופקטיבי. נאספו נתונים לכל החולים שהתקבלו לבית החולים סורוקה עם תרבות דם חיובית לב"מ בין השנים הללו. הנתונים נאספו מגיליונות האשפוז המחשביים ("ממוחשבים") של החולים בתוכנת "אופק", וכן מהגיליונות המתעדים את ביקוריהם במרפאה למחלות זיהומיות. משך מעקב מרבי עד חודשיים מגילוי המחלה. נתונים אלו כללו פרטים דמוגרפיים, תסמינים קליניים, בדיקות מעבדה, טיפול (עבור כל חולה הוגדר האם קיבל טיפול מיטבי) ותוצאה. בנוסף, עבור כל חולה הוגדר האם הוא שייך לאחת או יותר מארבע קבוצות הסיבוכים: (1) סיבוכי שריר-שלד: ארתריטיס, אוסטאומיאליטיס, סקרואליאטיס; (2) Epididymo-orchitis; (3) אנדוקרדיטיס/ אנדו וסקולרי; (4) הפלה.

ניתוח הנתונים:

עיבוד הנתונים והסקת המסקנות בוצעו באמצעות תוכנת הניתוח הסטטיסטי, JMP[®], Version 7 SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989–2007, שלתוכה הוזנו כלל הנתונים. בשלב הסטטיסטיקה התיאורית נבנו טבלאות ותרשימים מתאימים, אשר מדגישים את התפלגות כל אחד מהמשתנים במחקר. לכל אחד מהמשתנים חושבו מדדים מרכזיים (שכיח, חציון, ממוצע), מדדי פיזור (ערך

סיבוכים נצפו ב-45% מהנשים ההרות לעומת 10% בנשים שאינן הרות ($p=0.01$). תשעים ושישה חולים (85%) קיבלו טיפול אנטיביוטי מלא, בחולה אחד הטיפול האנטיביוטי לא תועד, והשאר לא טופלו כראוי. המחלה נשנתה בתשעה מהחולים (8%), מהם רק אחד קיבל טיפול אנטיביוטי מלא, ונמצא קשר מובהק בין אי קבלת טיפול אנטיביוטי הולם לבין הישנות המחלה ($p=0.04$). לא נמצא קשר בין המוצא או בדיקות המעבדה לבין הישנות המחלה ($p=0.58$ ו- $p=0.51$, בהתאמה).

דיון

הספרות דלה במחקרים שנעשו על בקטרמיה מברוצלה בעולם בכלל ובמדינת ישראל בפרט, ולא איתרנו כלל מחקרים שנערכו בניסיון לאמוד את הקשרים שבין משתנים אפידמיולוגיים ומעבדתיים ובין סיבוכי המחלה. למרות שבישראל הושגה שליטה יחסית על המחלה, היא עדיין נחשבת אנדמית [7], במיוחד בדרום הארץ, שם בשנים האחרונות מקרי הבקטרמיה מברוצלה באוכלוסיית המאושפזים הבדואים המבוגרים, אף עלו על המקרים של בקטרמיה מדלקת ריאות סטרפטוקוקית [13].

בדומה, במחקרנו, מרבית המבוגרים (92%) שלקו בברוצלזיס ואושפזו היו מהמיגזר הבדואי (92%). בדומה למחקרים אחרים [15,14], מרבית החולים במחקר היו צעירים. ממוצע הגילים היה 44 שנים ומעל מחציתם היו מתחת לגיל 50 שנים. עלייה בגיל החולה הובילה לעלייה באורך האשפוז.

בדומה למדינות לא מפותחות, שבהן ההדבקה היא בעיקר מחלב ומוצרי, לא היה הבדל משמעותי בין מספר הגברים והנשים. העובדה שרוב מקרי ההדבקה שדווחו היו עקב חשיפה לחלב לא מפוסטר או חשיפה לבשר ומוצרי (82%), תומכת בסברה זו.

הסימנים והתסמינים הנפוצים ביותר בהסתמנות המחלה היו חום, כאב מיפרקים, כאב שרירים, כאב ראש וכאב גב, והם תואמים את התיעוד שנעשה במספר מחקרים שנערכו בעבר [14,8,2]. ריבוי תלונות במערכת השריר-שלד דווח בעבר על ידי Zaks וחב' [16] בשנת 1995 במסגרת עבודה שנערכה במוסדנו. מבין 11 הנשים שהיו בהריון ונכללו במחקר, 36% עברו הפלה. במחקר שנערך על ידי Khan וחב' [17] הודגמה עלייה ניכרת בהיארעות הפלות בשליש הראשון והשני (43%) בקרב נשים עם ברוצלזיס פעיל [17], ובמחקר של Memish וחב' [14] עמד השיעור על 41% [14]. כאשר בדקנו את הקשר בין מספר ימי החום לפני ההתקבלות לבין הסיבוכים, התוצאה המובהקת היחידה הייתה הקשר בין משתנה זה להפלה. תוצאה זו מעלה את האפשרות של מחלה ממושכת המעלה את הסיכון להפלה.

בדיקות המעבדה בברוצלזיס ידועות כלא סגוליות (ספציפיות) למחלה [8,2]. יחד עם זאת, ניטרופניה, ליקופניה ותרומבוציטופניה תוארו בספרות כשינויים בברוצלזיס [18,2]. במחקר זה נמצא קשר משמעותי סטטיסטית בין ירידה במספר הליקוציטים, הניטרופילים וטסיות הדם לבין היארעות סיבוכים מברוצלזיס. ככלל, לא נמצא מיתאם מובהק בין הפרעה בבדיקת דם לבין סיבוכי סוגלי (ספציפי), למעט רמות נמוכות של המוגלובין שנמצאו קשורות לאפידידמורכיטיס.

רמת האלבומין היא מדד מעבדה אחר שנמצא בקשר משמעותי סטטיסטית עם מהלך המחלה. נמצא, כי ירידה ביחידה אחת בערכי האלבומין עשויה לגרום להארכת האשפוז ביומיים לערך. האלבומין, כידוע, מיוצר בכבד, והוא אחד מחלבוני הפלסמה הנמצא בריכוזים הגבוהים ביותר. רמתו משקפת איזון בין ייצור,

טבלה 2:

הקשר בין תוצאות המעבדה למספר ימי האשפוז

המשתנה הבלתי תלוי y	b	Sb	ערך p	R2
פוספטזה בסיסית	0.007	0.002	0.0001	0.14
אלבומין	-1.9	0.5	0.0001	0.14
המוגלובין	-0.4	0.1	0.005	0.07

טבלה 3:

הקשר בין תוצאות בדיקות המעבדה לבין היארעות סיבוכי

היארעות סיבוכי	תאי דם לבנים	ניטרופילים	טסיות דם
OR ורווח בר סמך ברמת מובהקות של 95%	ערך p	ערך p	ערך p
	0.03	0.01	0.03
	0.86 [0.99-0.74]	0.79 [0.94-0.65]	0.995 [0.999-0.989]

לאשפוז היה 12.9 ימים (± 12.2). כאשר נבדק האם הסיבוכים הושפעו ממספר ימי החום טרם האשפוז, מלבד הפלה, באף אחת מקבוצות הסיבוכים לא הייתה מובהקת סטטיסטית. ההבדל בין ממוצע ימי החום לפני האשפוז בנשים שעברו הפלה (17 ימים) לנשים שלא עברו הפלה (7 ימים), היה מובהק סטטיסטית ($p=0.01$). תשעים ושישה חולים (85%) קיבלו טיפול אנטיביוטי מתאים, רק בחולה אחד מהם נשנתה המחלה. לא היו מקרי תמותה. משך האשפוז הממוצע היה 6.7 ימים (± 5.3). כאשר נבדק הקשר בין גיל המטופל למספר ימי האשפוז, נמצא קשר חיובי מובהק ($p=0.005$), כך שאם גיל החולה עולה בעשור, מספר ימי האשפוז יעלה ב-0.4. לא נמצא שוני במספר ימי האשפוז הממוצע בין המגזר היהודי והבדואי ($p=0.37$), בין גברים לנשים ($p=0.65$) ובין אופני ההדבקה השונים ($p=0.86$).

בבדיקת הקשר בין בדיקות המעבדה לבין מספר ימי האשפוז נמצא, כי הקשר בין פוספטזה בסיסית, המוגלובין ואלבומין, לבין מספר ימי האשפוז היה משמעותי סטטיסטית (טבלה 2). עם זאת, הקשר מבחינה קלינית משמעותי בעיקר בין רמת האלבומין למספר ימי האשפוז, כך שניתן לקבוע שקיימת תלות ליניארית הפוכה ($b = -1.9$) מובהקת ($p=0.0001$) בין אלבומין למספר ימי אשפוז. כאשר אלבומין יורד ביחידה אחת, מספר ימי האשפוז עולה ב-1.9 ימים.

סיבוכים נמצאו ב-22% מהחולים (19%). הסיבוכים השכיחים ביותר היה ארתריטיס-אוסטיאומיאליטיס. בניסיון לבדוק את הקשר בין בדיקות המעבדה ובין היארעות סיבוכים, נמצא שהסיכון להיארעות סיבוכי עולה ככל שערכי המעבדה של הנתונים הבאים יורדים: מספר סך כל סוגי תאי הדם הלבנים ($p=0.03$), מספר הניטרופילים ($p=0.01$) ומספר טסיות הדם ($p=0.03$) (טבלה 3). השפעת הירידה של הניטרופילים הייתה החזקה ביותר מבין השלושה. לא נמצא קשר מובהק סטטיסטית בין היארעות סיבוכים ובין מיגדר, מוצא וגיל ($p=0.54$, $p=0.35$, $p=0.23$, בהתאמה). מתוך תוצאות בדיקת הקשר בין הפרעה בכל אחת מבדיקות המעבדה ובין קבוצות הסיבוכים, המימצא היחיד שהיה בעל משמעות סטטיסטית היה הקשר בין ערכי ההמוגלובין ובין הופעת אפידידמורכיטיס ($p=0.04$). בבדיקת הקשר בין תלונות החולים ובין קבוצות הסיבוכים שהוגדרו, נמצא קשר מובהק אך ורק בין כאב ראש וסיבוכים במערכת השריר-שלד ($p=0.04$). הפלה מוקדמת נצפתה ב-36% מהנשים ההרות. בסך הכול,

לסיכום

עיקר התחלואה מברוצלוזיס בנגב היא באוכלוסייה הבדואית. רוב החולים נחשפו לכבשים או למוצרים שמפיקים מבשרן ומחלבן. גיל מבוגר וערכי אלבומין נמוכים מאריכים את מספר ימי האשפוז. ירידה במספר תאי הדם הלבנים, הניטרופילים בפרט, ובמספר תסיות הדם, יכולים לנבא היארעות סיבוכים. כמו כן, מספר רב של ימי חום טרם האשפוז בנשים הוות יכול לנבא הפלה כסיבוכ של המחלה. לא נמצאו בדיקות מעבדה נוספות, או נתונים קליניים ואפידמיולוגיים שניבאו בצורה משמעותית את מהלך המחלה וסיבוכיה. הישנות המחלה נדירה מאוד בהינתן טיפול אנטיביוטי הולם.

מחברת מכותבת: קלריס רייזנברג

היחידה למחלות זיהומיות במבוגרים
מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה
והפקולטה למדעי הבריאות

אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

טלפון: 08-6244134

פקס: 08-6403390

דוא"ל: klarisra@clalit.org.il

פירוק ונפח פיזור. ייצור האלבומין מושפע מגורמים רבים, והמעכבים מביניהם, כגון tumor necrosis factor- α , מופיעים בזמן דלקת [19]. מימצא זה מצביע קרוב לוודאי על חומרת המחלה המשנית לתהליך הדלקתי הקשה והמתמשך, המחייב אשפוז ארוך יותר. הוכח, כי טיפול אנטיביוטי שאינו מיטבי או חלקי מהווה גורם סיכון בלתי תלוי להישנות המחלה [20]. בנוסף נמצא במחקר זה קשר מובהק בין קבלת טיפול אנטיביוטי תואם ומלא ובין אי הישנות המחלה.

מגבלות המחקר

המגבלה העיקרית במחקר היא השונוות הנמוכה שהייתה בחלק מהמשתתפים. כל תבחין סטטיסטי שכלל אחד מהמשתתפים הללו (הבולטים מבניהם היו המוצא – 8% מהחולים יהודים, והישנות המחלה – בקרב 9% מהחולים נשנתה המחלה) היה בעוצמה נמוכה. חיסרון נוסף במחקר נובע מהיותו רטרוספקטיבי, אשר מתבסס על נתונים מגיליונות האשפוז, שלעיתים היו חסרים בפרטים חשובים. מחקר פרוספקטיבי רב נכללים יאפשר אפיון טוב יותר של המהלך הקליני, גורמי הסיכון וסיבוכי המחלה, וכן יאפשר להדגים בצורה אמינה יותר את הקשר בינם ובין מדדים קליניים ומעבדתיים.

ביבליוגרפיה

- Bosilkovski M, Dimzova M & Grozdanovski K, Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat*, 2009;48:41-46.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M & Tsianos E, Brucellosis. *N Engl J Med*, 2005;352:2325-2336.
- Anis E, Leventhal A, Grotto I & al, Recent trends in human brucellosis in Israel. *Isr Med Assoc J*, 2011;13:359-362.
- Yagupsky P & Baron EJ, Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerging Infect Dis*, 2005;11:1180-1185.
- Ruben B, Band JD, Wong P & Colville J, Person-to-person transmission of brucella melitensis. *Lancet*, 1991;337:14-15.
- Giannacopoulos I, Eliopoulou MI, Ziambaras T & Papanastasiou DA, Transplacentally transmitted congenital brucellosis due to brucella abortus. *J Infect*, 2002;45:209-210.
- Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N & al, The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 2006;6:91-99.
- Franco MP, Mulder M, Gilman RH & Smits HL, Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 2007;7:775-786.
- Porreco RP & Haverkamp AD, Brucellosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1974;44:597-602.
- Schreyer P, Caspi E, Leiba Y & al, Brucella septicemia in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1980;10:99-107.
- Yagupsky P, Detection of brucellae in blood cultures. *J Clin Microbiol*, 1999;37:3437-3442.
- Perez-Avraham G, Yagupsky P, Schlaeffer F & al, Zoonotic infections as causes of hospitalization among febrile bedouin patients in southern Israel. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001;95:301-303.
- Shemesh AA & Yagupsky P, Limitations of the standard agglutination test for detecting patients with brucella melitensis bacteremia. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2011;11:1599-1601. doi: 10.1089/vbz.2011.0704.
- Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S & al, Brucella bacteraemia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect*, 2000;40:59-63.
- Gur A, Geyik MF, Dikici B & al, Complications of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J*, 2003;44:33-44.
- Zaks N, Sukenik S, Alkan M & al, Manifestations of brucellosis: A study of 90 cases in Israel. *Semin Arthritis Rheum*, 1995;25:97-102.
- Khan MY, Mah MW & Memish ZA, Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*, 2001;32:1172-1177.
- Crosby E, Llosa L, Quesada MM & al, Hematologic changes in brucellosis. *Journal of Infectious Diseases*, 1984;150:419-424. doi: 10.1093/infdis/150.3.419.
- Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH & al, Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*, 1987;79:1635-1641.
- Ariza J, Corredoira J, Pallares R & al, Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*, 1995;20:1241-1249.