



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑ ΖΩΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2007-2012

Φούσκης Ιωάννης
Κτηνίατρος

Επιβλέπων **Ψαρουλάκη Άννα**, Επίκ. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής, Παν.Κρήτης,
Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωνοόσων
και Γεωγραφικής Ιατρικής,

Συμβουλευτική επιτροπή Τζανάκης Νικόλαος, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν. Κρήτης
Τσάτσαρης Ανδρέας, Επίκ. Καθηγητής ΤΕΙ Αθηνών
Κεραμάρου Μαρία, ΕΡΙΑΤ, υποψήφια Διδάκτορας Ιατρικής

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2013

Στη σύζυγό μου Ιωάννα

Στην κορούλα μου Κωνσταντίνα

Για την εκπόνηση αυτής της εργασίας καθοριστική ήταν η απόφαση του Διευθυντή του ΚΕΕΛΠΝΟ Δρ. Θ. Παπαδημητρίου για την παραχώρηση των δεδομένων βρουκέλλωσης σε ηλεκτρονική μορφή. Επίσης για την ομαδοποίηση των ηλεκτρονικών πινάκων μεγάλο μερίδιο συμμετοχής έχει η υπεύθυνη του γραφείου Διαχείρισης δεδομένων του ΚΕΕΛΠΝΟ κα Ε. Τριανταφύλλου αλλά και η κα Κ. Γκολφινόπουλου, η οποία ως υπεύθυνη του γραφείου Συντονισμού Συστημάτων Επιτήρησης του ΚΕΕΛΠΝΟ επιμελήθηκε των ενεργειών για την αποστολή των στοιχείων. Τους ευχαριστώ όλους θερμά.

Εξίσου αποφασιστική ήταν η συμβολή του Προϊστάμενου της Διεύθυνσης Υγείας Ζώων του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων κ. Ντουντουνάκη Σπυρίδωνα, ο οποίος ενέκρινε την παραχώρηση των στοιχείων από το πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης του Μελιταίου πυρετού αιγοπροβάτων. Η συλλογή και η διαρκής επικαιροποίηση του αρχειακού υλικού θα ήταν αδύνατη χωρίς την συμβολή του συναδέλφου Κατσιώλη Αριστομένη στο Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων. Τους εκφράζω τις ελικρινείς μου ευχαριστίες.

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτριά μου κα Ψαρουλάκη Άννα για την καθοδήγηση και τις εύστοχες παρατηρήσεις καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησης αλλά και συγγραφής της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας. Θέλω να εκφράσω επίσης τις ευχαριστίες μου στα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον κ. Ν. Τζανάκη, τον κ. Α. Τσάτσαρη και την κα Μ. Κεραμάρου για τις πολύτιμες επισημάνσεις και την άποψη συνεργασία τους.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Τσελέντη, ο οποίος μου ενέπνευσε το επιστημονικό ενδιαφέρον για την επιδημιολογία των ζωνοδόσων. Ως άριστος γνώστης κα πρωτοπόρος στο τομέα αυτό με ενθάρρυνε να ασχοληθώ με τη σύγχρονη αντίληψη της επιδημιολογίας, η οποία προσθέτει στοιχεία άλλων επιστημών όπως μαθηματικά μοντέλα, τη γενετική των πληθυσμών, τη γεωπληροφορική, την εξελικτική βιολογία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην Διευθύντρια ΕΣΥ Μικροβιολογικού Εργαστηρίου ΠΑΓΝΗ την κα Χρηστίδου Αθανασία που μου έκανε την τιμή να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους μου στο Κτηνιατρικό Εργαστήριο Ηρακλείου για την συμπαράσταση τους καθ' όλη τη χρονική διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών

Θερμότατα ευχαριστώ τον πατέρα μου για την σημαντικότερη βοήθειά του στην επεξεργασία των λογιστικών φύλλων και την μητέρα μου για την ψυχολογική της συμπαράσταση.

Τέλος, είμαι ευγνώμων στη σύζυγό μου Ιωάννα για την αμέριστη συμπαράσταση, την υπομονή και την κατανόηση που μου έδειξε σε όλο το διάστημα των μεταπτυχιακών μου σπουδών και στην κόρη μου Κωνσταντίνα που με το γέλιο της μου έδινε κουράγιο και δύναμη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑ ΖΩΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2007-2012	1
Μεταπτυχιακή εργασία	1
Ηράκλειο Κρήτης, 2013	
Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η	6
S U M M A R Y	8
Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ	10
I. Εισαγωγή	11
II. Γενικά	12
III. Είδη βρουκελλών και ξενιστές	13
IV. Βιολογία, παθογένεια και ανοσοαπόκριση	
Στα ζώα	14
Στον άνθρωπο	14
V. Τρόπος μετάδοσης	
Στα ζώα	17
Στον άνθρωπο	18
VI. Ανθεκτικότητα	19
VII. Συμπτωματολογία	
Στα ζώα	21
Στον άνθρωπο	21
VIII. Διάγνωση	
Στον άνθρωπο	22
Στα ζώα	24
IX. Θεραπεία	26
X. Επιδημιολογία βρουκέλλωσης παγκοσμίως	26
XI. Επιδημιολογία βρουκέλλωσης στην Ελλάδα	31
XII. Υποεκτίμηση της επίπτωσης	32

XIII.	Πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης	34
XIV.	Προγράμματα εξυγίανσης ζωικού κεφαλαίου	39
XV.	Τεχνικές δυσκολίες στην προσπάθεια ελέγχου της βρουκέλλωσης	44
	Ε Ι Δ Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ	46
I.	Εισαγωγή	47
II.	Σκοπός της μελέτης	48
III.	Περιοχή και Πληθυσμός μελέτης	48
IV.	Ethics	48
V.	Υλικά και Μέθοδοι	49
VI.	Στατιστική ανάλυση	49
VII.	Χωρική ανάλυση	50
VIII.	Αποτελέσματα	52
	1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά κρουσμάτων βρουκέλλωσης	52
	a) Παράγοντες κινδύνου	54
	b) Επίπτωση	58
	2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά νοσήματος στα αιγοπρόβατα	63
	3. Στατιστική ανάλυση παραγόντων κινδύνου	71
	4. Στατιστικός έλεγχος των κατανομών επίπτωσης ανάμεσα στη ζώνη εκρίζωσης και ζώνη εμβολιασμού	73
	5. Στατιστική ανάλυση της εμφάνισης κρουσμάτων βρουκέλλωσης με τη νόσο στα ζώα	75
	6. Συσχέτιση κρουσμάτων ανθρώπινης βρουκέλλωσης και εμβολιασμών αιγοπροβάτων	77
	7. Συσχέτιση μεταξύ των σφαγών αμνών και εριφίων και ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης	78
	8. Χωρική ανάλυση	80
IX.	Συζήτηση	84
X.	Συμπεράσματα	86
XI.	Προτάσεις	92
	Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α	95

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η βρουκέλλωση αποτελεί τη συνηθέστερη βακτηριακή ζωνόσο παγκοσμίως. Η εξάλειψη της βρουκέλλωσης στον άνθρωπο συμβαδίζει με τον αποτελεσματικό περιορισμό της νόσου στα παραγωγικά ζώα. Στην Ελλάδα, η οργανωμένη προσπάθεια για την καταπολέμηση της νόσου στα αιγοπρόβατα ξεκίνησε το 1975 με τον υποδόριο (sc) εμβολιασμό των νεαρών αιγοπροβάτων. Παρόλα αυτά μετά από 38 χρόνια η βρουκέλλωση εξακολουθεί να ενδημεί σε Ήπειρο, Δ. Μακεδονία, Θεσσαλία, Ν. Πελοπόννησο και Κρήτη, όπου κατά καιρούς παρουσιάζεται έξαρση της νόσου.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να καταγραφεί η συχνότητα της βρουκέλλωσης στους ανθρώπους και στις εκμεταλλεύσεις αιγών και προβάτων κατά το χρονικό διάστημα 2007-2012 ανά νομό και περιφέρεια, να αξιολογηθούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου, να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης και της νόσου στα αιγοπρόβατα, και να διαμορφωθούν οι αντίστοιχοι χάρτες καταγραφής του νοσήματος πανελλαδικά

Η μελέτη εκτάθηκε σε όλη την Ελληνική επικράτεια χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του ΚΕΕΛΠΝΟ που αφορούσε τα επίσημα δηλωμένα κρούσματα βρουκέλλωσης και τα στοιχεία από το Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων.

Η μέση αθροιστική επίπτωση για το διάστημα 2007-2012 υπολογίστηκε σε 1,43/100,000 πληθυσμού, ενώ το ποσοστό θετικών εκτροφών σε 4,8% και 0,87% επί των ελεγμένων και στο σύνολο των εκμεταλλεύσεων αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες RR 2,17(95% CI 1,89-2,49) και στους αλλοδαπούς RR 1,77 (95% CI 1,47-2,14). Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών από βρουκέλλωση είναι διαφορετική **μεταξύ ανδρών και γυναικών** ($\chi^2=19,11$ d.f.=4 $p=0,0007$). Στους άνδρες η επίπτωση εμφανίζει την μεγαλύτερη τιμή στις ηλικίες 25-44, ενώ στις γυναίκες στις δύο τελευταίες ηλικιακές κλάσεις 45-64, ≥ 65 . Το ανδρικό φύλο σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο (μονομεταβλητικά) με την ενασχόληση με επικίνδυνο επάγγελμα ($\chi^2=24,92$, $p<0,001$), με την επαφή με ζώα ($\chi^2=16,99$,

$p < 0,001$). Αντίστοιχα το γυναικείο φύλο σχετίζεται με την πρόσφατη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ($\chi^2=7,2$, $p=0,007$).

Επίσης βρέθηκε ότι υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι η επίπτωση της βρουκέλλωσης στη ζώνη εκρίζωσης είναι διαφορετική από τη ζώνη εμβολιασμού ($p < 0,0001$). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε επίσης μεταξύ κρουσμάτων βρουκέλλωσης και εμφάνισης της νόσου στα ζώα, η οποία γίνεται περισσότερο ισχυρή στα τελευταία έτη ($R^2 = 0,85$, $p < 0,0001$). Το αποτέλεσμα του στατιστικού ελέγχου έδειξε $\rho = -0,25714$, ($p > 0,05$) μεταξύ εμβολιασμένων εκτροφών και ο αριθμού κρουσμάτων βρουκέλλωσης

Η βρουκέλλωση παραμένει σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και την αγροτική οικονομία της χώρας. Η κύρια οδός μόλυνσης στους άνδρες φαίνεται να είναι η επαφή -μέσω της ενασχόλησης με κτηνοτροφικές εργασίες-, ενώ για τις γυναίκες η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Ο έλεγχος της νόσου στο ζωικό πληθυσμό μέχρι στιγμής είναι ανεπιτυχής. Τέλος λόγω της συσχέτισης της νόσου σε ζώα και άνθρωπο, ένα αποτελεσματικό σύστημα επιτήρησης και μια αγαστή και αμφίδρομη συνεργασία κτηνιατρικών υπηρεσιών και αρμόδιων υγειονομικών φορέων είναι βασική προϋπόθεση για την εξάλειψη της νόσου στη χώρα.

Λέξεις κλειδιά: Βρουκέλλωση, επίπτωση, συσχέτιση, παράγοντες κινδύνου, χάρτες επικινδυνότητας, χωρική ανάλυση

SUMMARY

Brucellosis is the most common bacterial zoonosis worldwide according to the World Health Organization. The eradication of brucellosis in humans is consistent with the effective reduction of the disease in livestock . In Greece , the organized effort to fight the disease in sheep and goats began in 1975 with the subcutaneous (sc) vaccination of young sheep and goats. However after 38 years brucellosis is still endemic in Epirus, Western Macedonia , Thessaly, N. Peloponnese and Crete, where occasionally flares up.

The purpose of this study is to record the incidence of brucellosis in humans and sheep and goat farms in the period 2007-2012 by county and region , to assess potential risk factors, to investigate the correlation between human outbreaks of brucellosis and disease in sheep and goats, and create the corresponding maps recording the disease nationwide

The study spanned across Greek territory using the database of Hellenic Center for Disease Control & Prevention concerning the officially declared brucellosis cases and data from the Department of Zoonoses of Ministry of Rural Development and Food.

The mean cumulative incidence for 2007-2012 was estimated at 1.43 / 100,000, while the percentage of positive farms estimated at 4.8 % and 0.87 % of tested and all holdings respectively. The risk is greater in men than women RR 2,17 (95% CI 1,89-2,49) and foreign RR 1,77 (95% CI 1,47-2,14). The age distribution of patients with brucellosis is different between men and women ($\chi^2 = 19,11$ df = 4 p = 0,0007). In men the highest incidence value is at ages 25-44, while women in the last two cohorts 45-64, > = 65. Male gender is associated (univariate) to engaging in dangerous occupation ($\chi^2 = 24,92$, p <0,001) and recent contact with animals ($\chi^2 = 16,99$, p <0,001). Similarly the female gender is associated to recent consumption of dairy products ($\chi^2 = 7,2$, p = 0,007).

In addition found that there is strong evidence that the incidence of brucellosis eradication zone is different from the vaccination area (p <0,0001). Statistically significant correlation was also found between brucellosis and occurrence of the disease in animals , which

is more powerful in recent years ($R^2 = 0,85$, $p < 0,0001$). The result of the statistical test showed $\rho = -0,25714$, ($p > 0,05$) between vaccinated farms and cases of human brucellosis

Brucellosis remains a major problem for public health and rural economy. The main route of infection in men seems to be the touch - through involvement with farming operations - while for women the consumption of dairy products. Control of the disease in the animal population so far is unsuccessful. Finally because of the association of the disease in animals and humans, an effective surveillance system and an admirable and interactive collaboration veterinary services and competent health professionals is essential to eradicate the disease in the country

Keywords: Brucellosis, incidence, correlation, risk factors, hazard maps, spatial analysis

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρουκέλλωση συνεχίζει να αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσια υγείας σε πολλές περιοχές του κόσμου, ιδιαίτερα όπου τα ζώα είναι μια σημαντική πηγή εισοδήματος. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους η βρουκέλλωση παραμένει ενδημική. Αυτοί περιλαμβάνουν τις ανεξέλεγκτες μετακινήσεις ζωικού πληθυσμού, την έλλειψη κτηνιατρικών υπηρεσιών, την αποτελεσματικότητα των εμβολίων και τις πρακτικές εκτροφής των ζώων που ευνοούν την εξάπλωση της λοίμωξης. Ανθρώπινα κρούσματα εξακολουθούν να συμβαίνουν μετά από χρήση νωπού γάλακτος ή παραδοσιακών μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, μετά από στενή επαφή με μολυσμένα ζώα και μετά από διεθνές ταξίδι.

Η προσέγγιση για τον έλεγχο, την πρόληψη ή την εξάλειψη της βρουκέλλωσης σε μια χώρα ή περιοχή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Οι σημαντικότεροι είναι το επίπεδο της μόλυνσης στα κοπάδια, το είδος της εκτροφής, οι διαθέσιμοι οικονομικοί και φυσικοί πόροι σε ανθρώπινο δυναμικό, οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία, και το πιθανό αντίκτυπο στις εμπορικές συναλλαγές.

Για τη χάραξη πολιτικής και τη λήψη αποφάσεων είναι αναγκαίο να είναι διαθέσιμες ακριβείς και επίκαιρες επιδημιολογικές πληροφορίες. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται η ανάπτυξη και παρακολούθηση προγραμμάτων ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης στο ζωικό κεφάλαιο της χώρας, αλλά και ενός αποτελεσματικού συστήματος επιτήρησης των ανθρώπινων περιπτώσεων βρουκέλλωσης. Τα προγράμματα αυτά που λειτουργούν παράλληλα και συνεργατικά, χρειάζονται διαρκή αξιολόγηση και ενδεχομένως επανακαθορισμό των στόχων τους, πάντα όμως στη βάση των πραγματικών επιδημιολογικών δεδομένων.

Στην Ελλάδα η βρουκέλλωση ενδημεί σε Ήπειρο, Δ. Μακεδονία, Θεσσαλία, Ν. Πελοπόννησο και Κρήτη, όπου κατά καιρούς παρουσιάζεται έξαρση της νόσου. Πέρα από τις τεράστιες επιπτώσεις στην κτηνοτροφική παραγωγή αλλά και τις οικονομικές αποζημιώσεις για τα βρουκελλόπληκτα ζώα, το αντίκτυπο στη δημόσια υγεία είναι τεράστιο λόγω του κόστους της θεραπείας, του χρόνου ανάρρωσης και των συχνών υποτροπών της νόσου. Πρόσφατα και επειδή το πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης στα αιγοπρόβατα είναι συγχρηματοδοτούμενο, υπάρχει μια διαρκής προειδοποίηση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για

ταξιδιωτική οδηγία αλλά και για τη σήμανση της φέτας ως Π.Ο.Π. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι ο αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου είναι πλέον επιτακτική ανάγκη.

ΓΕΝΙΚΑ

Στο γένος *Brucella* ανήκουν μικρά Gram αρνητικά αερόβια, ακίνητα μη σπορογόνα κοκκοβακτηρίδια με μεγάλη ικανότητα να επιβιώνουν εντός των φαγοκυττάρων. Το γένος συνδέεται φυλογενετικά με το βακτήριο *Ochrobactrum anthropi*, το οποίο απαντάται στο περιβάλλον και περιστασιακά μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις στον άνθρωπο. Στους μολυσμένους ιστούς ανευρίσκονται συνήθως σε αθροίσματα και σπανιότερα μεμονωμένα. Δεν διαθέτουν έλυτρο ωστόσο σχηματισμοί που προσομοιάζουν με έλυτρο έχουν αναφερθεί μετά από επεξεργασία με αντιορούς (European Commission, 2001). Στο κυτταρικό τοίχωμα των βρουκελλών έχουν αναγνωριστεί πολλά αντιγονικά στοιχεία αυτό όμως που επικρατεί είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS), ο οποίος είναι το σημαντικότερο αντιγόνο που χρησιμοποιείται ευρέως στις ορολογικές δοκιμασίες

Για πρώτη φορά τα συμπτώματα της νόσου περιγράφονται το 1861 στον άνθρωπο από τον J. A. Martson, ο οποίος υπηρετούσε ως χειρουργός του Βρετανικού Στρατού στη Μάλτα. Το 1887 ο χειρουργός David Bruce απομόνωσε από τους σπλήνες νεκρών στρατιωτών που έπασχαν από αυτή τη νόσο τον υπεύθυνο μικροοργανισμό (Hall Wh., 1991). Το 1907 έγινε εμφανής η σχέση μεταξύ της νόσου των αιγών και της ανθρώπινης μορφής της νόσου όταν όλο το πλήρωμα ενός караβιού που κατανάλωσε φρέσκο γάλα από μολυσμένες αίγες νόσησε από τη νόσο της Μάλτας (Hall Wh., 1991). Το 1897 οι A. Wright και D. Semple περιέγραψαν την ορολογική αντίδραση για τη διάγνωση της βρουκέλλωσης (Young EJ., 1991)

Το 1911 απομονώθηκε από το αίμα ασθενών η *B. melitensis* από τους Gentry και Ferenbaugh ενώ ο Jacob Traum απομόνωσε τη *B. suis* το 1914 από τους χοίρους και το 1931 ο Hardy έδειξε τη συσχέτιση της *B. suis* με νόσο στον άνθρωπο. Η *B. canis* ανεβρέθηκε πολύ αργότερα, το 1964, σε σκύλους ενώ το 1969 αναφέρθηκε ως αίτιο λοίμωξης στον άνθρωπο σε εργαζόμενο σε μικροβιολογικό εργαστήριο (Hall Wh., 1991)

Το 1919 το μικρόβιο ονομάστηκε βρουκέλλα και η νόσος βρουκέλλωση προς τιμήν του David Bruce. Μέχρι τότε, η νόσος ήταν γνωστή ως πυρετός της Μάλτας, κυματοειδής πυρετός και στην Ελλάδα ως «μελιταίος πυρετός».

ΕΙΔΗ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΙΣΤΕΣ

Τα είδη των βρουκελλών διαφέρουν κυρίως ως προς τις βιοχημικές τους ιδιότητες την ειδικότητα στον ξενιστή και την παθογένεια στους ανθρώπους (Elberg, 1983). *B. melitensis* (biovars 1-3) προσβάλλει κυρίως αιγοπρόβατα και λιγότερο βοοειδή αλλά μπορούν να μολυνθούν και σκύλοι καμήλες και άγρια ζώα. Η *B. abortus* (biovars 1-6, 9) προσβάλλει κυρίως τα βοοειδή, αλλά μπορεί να προσβάλλει και αιγοπρόβατα, χοίρους, άλογα σκύλους, βίσωνες, βουβάλια καμήλες, ελάφια και άλλα άγρια μηρυκαστικά καθώς και αλεπούδες. Η *B. suis* (biovars 1-5) προσβάλλει χοίρους (biovars 1,2,3), λαγούς (biovar 2), τάρανδους (biovar 4) και τρωκτικά (biovar 5), αλλά έχει αναφερθεί μόλυνση σε σκύλους και αιγοπρόβατα (O.I.E., 2007). Η *B. ovis* έχει υψηλού βαθμού ειδικότητα στον ξενιστή και προσβάλλει μόνο τα πρόβατα (Elberg, 1983). Η *B. neotomae* προσβάλλει τους επίμυες. Η *B. canis* προσβάλλει μόνο τους σκύλους (Corbel, 1985)

Πρόσφατα τέσσερα νέα είδη *Brucella* έχουν αναγνωρισθεί και ταξινομηθεί (*B. pinnipedialis* φώκιες και θαλάσσιοι ελέφαντες, *B. ceti*. φάλαινες και δελφίνια, *B. microti* αλεπούδες, (Foster 2007), (Scholz, 2008), (Scholz, 2009) και *B. inopinata* από επιμόλυνση εμφυτεύματος στήθους (Scholz, 2010). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η *B. microti*, η οποία εκτός από τρωκτικά και αλεπούδες της Κεντρικής Ευρώπης, έχει απομονωθεί και από το έδαφος. Πρόσφατη μελέτη (Maria P. Jimenez de Bagues et al 2010) κατέδειξε την αποτελεσματική αναπαραγωγή του στελέχους σε σειρές ανθρώπινων μακροφάγων και εκτίμησε ότι η πειραματική μόλυνση ποντικών επήγαγε τον ταχύτατο θάνατο των πειραματόζωων

Υπεύθυνα για τη νόσο στους ανθρώπους είναι τα στελέχη *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* βιότυποι 1-4 και, σπάνια, *B. canis* (Swenson, 1972), (Manias, 2013). Τα ζωντανά εμβόλια για *B. abortus* και *B. melitensis*, καθώς και το *B. canis* M-στέλεχος (ένα λιγότερο μολυσματικό

στέλεχος που χρησιμοποιείται ως αντιγόνο σε ορολογικές δοκιμές), είναι επίσης παθογόνα για τον άνθρωπο. *B. onis*, *B. neotomae* και *B. suis* βιότυπος 5 δεν έχουν σχέση με την ανθρώπινη ασθένεια. (Ο.Ι.Ε., 2007)

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

Στα ζώα

Οι βρουκέλλες είναι προαιρετικά ενδοκυτταρικά βακτήρια του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η εξέλιξη της μόλυνσης στα μικρά μηρυκαστικά ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το είδος, το στέλεχος, το μέγεθος της μολυσματικής δόσης και τη λοιμογόνο ικανότητα των βακτηρίων με τα οποία μολύνθηκε ο ξενιστής. Η ευαισθησία των υποδόχων είναι επίσης μεταβλητή και είναι άμεσα συνδεδεμένη με την αναπαραγωγική κατάσταση στην οποία βρίσκονται (FAO, 1986). Επιπλέον, η παρουσία εμβολιακών αντισωμάτων μπορεί να τροποποιήσει τη σχέση βακτηρίου υποδόχου. (Στουρνάρα, 2008).

Η κύρια οδός μόλυνσης φαίνεται να είναι μέσω των βλεννογόνων της ανώτερης αναπνευστικής οδού, του στοματοφάρυγγα και του επιπεφυκότα. Άλλες πιθανές οδοί μόλυνσης είναι μέσω των βλεννογόνων του γεννητικού συστήματος. Μετά την είσοδο στο σώμα, οι μικροοργανισμοί αντιμετωπίζουν τις κυτταρικές άμυνες του ξενιστή κυρίως μακροφάγα και Τ-λεμφοκύτταρα, για να καταλήξουν μέσω της λεμφικής οδού στο πλησιέστερο λεμφαδένα. Σε ζώα τα οποία έχουν εκτεθεί σε βρουκελλικά αντιγόνα ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί μνήμης της κυτταρικής ανοσίας με αποτέλεσμα τα βακτήρια να καταστρέφονται με το μηχανισμό της φαγοκυττάρωσης (Alton 1985). Αν τα βακτήρια υπερσχύουν της άμυνα του οργανισμού, εγκαθίσταται βακτηριαιμία, η οποία είναι ανιχνεύσιμη μετά από 10 έως 20 ημέρες και επιμένει από 30 ημέρες έως περισσότερο από 2 μήνες. (EUROPEAN COMMISSION-SANCO, 2001)

Στη συνέχεια μεταφέρονται είτε ενδοκυτταρωμένα είτε ελεύθερα με την κυκλοφορία του αίματος σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους όπως στους λεμφαδένες, το σπλήνα, το ήπαρ, το μυελό των οστών και τους νεφρούς, στα γεννητικά όργανα και στους μαστικούς αδένες. Στα ζώα που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης τα βακτήρια εντοπίζονται κυρίως στη μήτρα. Ο

εκλεκτικός τροπισμός στους εμβρυικούς υμένες και στον πλακούντα των μικτών μηρυκαστικών αποδίδετε στην παρουσία ερυθριτόλης, η οποία λειτουργεί ως αυξητικός παράγοντας (Shelley και συν., 1990). Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τρίτου της εγκυμοσύνης τα βακτήρια εντοπίζονται στον πλακούντα μετά τη μόλυνση του οποίου και διαμέσου του ομφάλιου λώρου εντοπίζονται σε όλα τα εμβρυικά όργανα (Στουρνάρα, 2008). Μετά τον τοκετό ή την αποβολή εντοπίζονται στους μαστούς και τα οπισθομαστικά λεμφογάγγλια, έως την επόμενη εγκυμοσύνη (Alton 1990)

Μετά την μόλυνση από φυσική έκθεση, η ανοσολογική ανταπόκριση αναμένεται εντός δύο έως τέσσερις εβδομάδες, αλλά εξαρτάται πάντα από την αναπαραγωγική κατάσταση του ζώου. Σε έγκυα ζώα η παραγωγή των αντισωμάτων μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και 2 έως 3 εβδομάδες μετά τον τοκετό ή την αποβολή (FAO 1986). Προσβολή του μαστού προκαλεί μικρότερου βαθμού ορολογική ανταπόκριση, ενώ η παραγωγή αντισωμάτων μπορεί να απουσιάζει εντελώς σε νεαρά ζώα (EUROPEAN COMMISSION-SANCO, 2001). Προηγείται η παραγωγή IgM αντισωμάτων που ακολουθείται από τις δύο κλάσεις IgG μετά από 2 περίπου εβδομάδες. Το είδος και η κατανομή των παραγόμενων ανοσοσφαιρινών εξαρτάται από την οδό μόλυνσης τη μολύνουσα δόση, τη διάρκεια έκθεσης στα βακτηριακά αντιγόνα και την ηλικία και το στάδιο εγκυμοσύνης του ξενιστή.

Στον άνθρωπο

Στον άνθρωπο μικρός αριθμός μικροβίων (10 βρουκέλες) είναι ικανός να προκαλέσει λοίμωξη (Georghiou, 1991). Μόλις ο μικροοργανισμός διαπεράσει τους βλενογόνους ή το δέρμα, αρχικά εντοπίζεται στους τοπικούς λεμφαδένες και έπειτα ακολουθεί μια συστηματική διασπορά στα όργανα του μονοπύρηνου φαγοκυτταρικού συστήματος. Στα μακροφάγα οι βρουκέλλες επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται, αναστέλλοντας την σύντηξη και αποκοκκίωση των λυσοσωματίων, την ενεργοποίηση του συστήματος της μυελοπεροξειδάσης καθώς και την παραγωγή του TNF (tumor necrosis factor).

Εγκαθίστανται σε διάφορες θέσεις όπως ήπαρ, σπλήνας, μυελός των οστών, όπου συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται ενδοκυττάρια, απελευθερώνονται προς την κυκλοφορία του

αίματος και μπορούν να εγκατασταθούν σε άλλα όργανα. Ο χρόνος επώασης της νόσου κυμαίνεται από 7 ημέρες έως 3 μήνες και σπάνια έως 10 μήνες (Φ. Αποστόλου, 2010). Την πρώτη εβδομάδα της νόσου εμφανίζονται τα IgM αντισώματα, ενώ τα IgG εμφανίζονται από τη δεύτερη εβδομάδα. Τα IgM αντισώματα φτάνουν στη μέγιστη τιμή τους στους 3 μήνες και στη συνέχεια υποχωρούν βαθμιαία ενώ τα IgG φτάνουν στη μέγιστη τιμή τους στους 2 μήνες και παραμένουν όσο η νόσος παραμένει ενεργή. Μετά τη θεραπεία με αντιβιοτικά ο τίτλος πέφτει αργά και γενικά εξαφανίζεται εντός δύο ετών (Μπίκας, 2003). Η εξέλιξη της ανοσιακής απάντησης στον άνθρωπο επηρεάζεται από το αν ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπευτική αγωγή ή όχι. Ωστόσο, η αντισωματική απάντηση δεν είναι ικανή να εκριζώσει τη λοίμωξη και δεν αποτελεί σημαντικό μηχανισμό άμυνας του οργανισμού κατά της βρουκέλλας. (Παππάς, 2005)

Η ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας είναι ο πλέον σημαντικός μηχανισμός άμυνας. Διερευνήθηκε ο ρόλος πολλών κυτταροκινών στη βρουκέλλωση και διαπιστώθηκαν μεταβολές των επιπέδων πολλών από αυτές. Ωστόσο, η ιντερφερόνη- γ (INF- γ), η ιντερλευκίνη (IL)-12 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF- α) διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο.

Σημαντικός είναι ο ρόλος της INF- γ , (Zhan Y, 1993)η οποία ενεργοποιεί τα μακροφάγα, προάγει την απόπτωση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και ευνοεί την παραγωγή άλλων κυτταροκινών. Η επίδραση του πολυμορφισμού της INF- γ (+874A αλληλίο) επιβεβαιώνει το βασικό ρόλο της στην εξέλιξη της βρουκέλλωσης. Πράγματι, οι ομοζυγώτες για το +874A αλληλίο είναι περισσότερο ευάλωτοι σε λοίμωξη από βρουκέλλα. (Bravo MJ, 2003).

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η IL-12, με μηχανισμούς που δεν έχουν διευκρινιστεί, προάγει την παραγωγή της INF- γ (Ahmed K,1999), (Zhan Y,1995). Η αύξηση των κυτταροκινών που συσχετίζονται με την ενεργοποίηση του τύπου I της ανοσιακής αντίδρασης επιβεβαιώνει το σημαντικό ρόλο της κυτταρικής ανοσίας στη βρουκέλλωση.

Ο ρόλος του TNF- α στη βρουκέλλωση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του TNF- α ελαττώνονται στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης. Επιπλέον, η μείωση

αυτή περιορίζει τη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων. Πιθανόν μια πρωτεΐνη, η Omp 25, που βρίσκεται στην επιφάνεια της βρουκέλλας, ενεργοποιεί ένα μηχανισμό καταστολής της παραγωγής του TNF-α (Jubier-Maurin, 2001).

ΤΡΟΠΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Τρόπος μετάδοσης στα ζώα

Η *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* και *B. canis* συνήθως μεταδίδονται μεταξύ των ζώων με την άμεση επαφή. Τα μολυσμένα ζώα διασπείρουν το λοιμογόνο παράγοντα μετά από αποβολή ή φυσιολογικό τοκετό με τα λόχεια, τα έμβρυα και τα εμβρυϊκά υγρά. Τα προϊόντα της αποβολής στα μικρά μηρυκαστικά περιέχουν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών (υπολογίζεται σε 10^3 /ml αμνιακού υγρού) (European Commission, 2001). Είσοδος στο σώμα συμβαίνει με κατάποση και μέσω των βλεννογόνων μεμβρανών, ασυνέχεια δέρματος και πιθανώς άθικτο δέρμα.

Παρά το γεγονός ότι τα μηρυκαστικά είναι συνήθως ασυμπτωματικά μετά την πρώτη αποβολή, μπορούν να γίνουν χρόνιοι φορείς και να συνεχίσουν να αποβάλλουν *Brucella* στο γάλα και τις γεννητικές εκκρίσεις κατά τους επόμενους τοκετούς.

Στα πρόβατα η απέκκριση των βακτηρίων με το γάλα δεν υπερβαίνει τις 60 ημέρες, ενώ σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να φτάσει και τους 6 μήνες. (Alton, 1990) Η απέκκριση του μικροοργανισμού με τις γεννητικές εκκρίσεις διαρκεί συνήθως 3 εβδομάδες και σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να φτάσει και τους 3 μήνες.

Στις μολυσμένες αίγες η *Brucella* απεκκρίνεται με το γάλα ως το τέλος της γαλακτικής περιόδου και σε πολλές περιπτώσεις και στις επόμενες χρονιές. Επιπλέον η απέκκριση με τα γεννητικά υγρά είναι άφθονη και παρατεταμένη για 3 μήνες μετά από τοκετό ή αποβολή και σε αντίθεση με τα πρόβατα παρατηρείται και σε επόμενους τοκετούς (European Commission, 2001).

Αμνοί και ερίφια είναι δυνατόν να μολυνθούν κατά την ενδομήτρια ζωή ή με τη λήψη πρωτογάλατος ή γάλακτος και συνεπώς διασπείρουν τον μικροοργανισμό με τα κόπρανα τους.

Επιπλέον μπορούν να αναπτύξουν λανθάνουσα μόλυνση η οποία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην επιδημιολογία της νόσου (Grillo, 1997), (European Commission, 2001).

Τα σκυλιά απεκκρίνουν επίσης *B. canis* σε επόμενους από τη λοίμωξη τοκετούς ή αποβολές.

Τα περισσότερα ή όλα τα είδη *Brucella* ανευρίσκονται επίσης στο σπέρμα. Τα αρσενικά απεκκρίνουν βρουκέλλες για μεγάλο χρονικό διάστημα ή δια βίου. Η σημασία της μετάδοσης μέσω της γεννητικής οδού ποικίλλει ανάλογα με τα είδη. Είναι η κύρια οδός μετάδοσης για τις *B. onis* και *B. suis*, αλλά και η *B. canis* μεταδίδεται συχνά μέσω αυτής της οδού (Ο.Ι.Ε., 2007). *B. abortus* και *B. melitensis* μπορούν να βρεθούν στο σπέρμα, αλλά η αφροδίσια μετάδοση αυτών των οργανισμών είναι ασυνήθιστη. Τα αρσενικά ζώα σε αυτές τις περιπτώσεις λειτουργούν περισσότερο ως μηχανικοί φορείς για τη μετάδοση της μόλυνσης.

Ορισμένα είδη *Brucella* έχουν επίσης ανιχνευθεί σε άλλες εκκρίσεις και απεκκρίσεις όπως ούρα, κόπρανα, σάλιο, ρινικές και οφθαλμικές εκκρίσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι πηγές φαίνεται να έχουν ασήμαντο ρόλο στη μετάδοση της νόσου, πιθανόν όμως να συμβάλλουν στην επιμόλυνση του περιβάλλοντος, της τροφής, του νερού, και της στρωμνής των εκμεταλλεύσεων. Επίσης η μόλυνση μπορεί να γίνει με άμεση επαφή (για παράδειγμα, από βακτήρια στα χέρια των κτηνοτρόφων).

Τρόπος μετάδοσης στον άνθρωπο

Οι βρουκέλλες εισέρχονται στον οργανισμό με την κατάποση μολυσμένων προϊόντων, με την εισπνοή και διαμέσου των βλεννογόνων και της λύσης της συνέχειας του δέρματος.

Συνήθης τρόπος μετάδοσης της λοίμωξης είναι η κατανάλωση μολυσμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Τα παστεριωτά γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το γάλα και το μαλακό τυρί, είναι επικίνδυνα τρόφιμα για τη μετάδοση της βρουκέλλωσης. Το σκληρό τυρί, το γιαούρτι και το ξινό γάλα είναι λιγότερο επικίνδυνα τρόφιμα, επειδή έχουν υποστεί προπιονική και γαλακτική ζύμωση. Το βακτηριακό φορτίο στους ιστούς των μολυσμένων ζώων είναι χαμηλό καθώς η περίοδος της βακτηριαμίας είναι μικρή και το pH ακόμα και μολυσμένου κρέατος είναι χαμηλό. Ωστόσο η συγκέντρωση βακτηρίων στο ήπαρ, σπλήνα, λεμφαδένες,

μαστούς και μυελό των οστών είναι υψηλή και η επαφή ή η κατανάλωσή τους χωρίς να έχουν θερμανθεί επαρκώς μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη (Φ. Αποστόλου, 2010).

Σε περιοχές όπου ενδημεί η νόσος, οι κτηνοτρόφοι, οι κτηνίατροι και οι εργαζόμενοι σε σφαγεία και σε εργοστάσια επεξεργασίας κρέατος είναι εκτεθειμένοι σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από βρουκέλλα. Κοινές πηγές μόλυνσης για τους ανθρώπους περιλαμβάνουν επαφή με τα προϊόντα αποβολών και τυχαία ένεση ζώντων εμβολίων. Αερογενής μετάδοση μπορεί να συμβεί, ειδικά σε σφαγεία, σε εργοστάσια επεξεργασίας μαλλιού και στις φάρμες κατά την περίοδο των τοκετών. Οι εργαστηριακοί εργαζόμενοι που συμμετέχουν στη διάγνωση και την παραγωγή εμβολίων είναι επίσης υψηλού κινδύνου ομάδα.

Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι σπάνια, αλλά έχει αναφερθεί μετά από μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευση μυελού των οστών ή τη σεξουαλική επαφή (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2012). Συγγενείς λοιμώξεις είναι εξαιρετικά σπάνιες, αλλά μπορεί να προκύψουν, εάν το βρέφος εκτεθεί στους μικροοργανισμούς με το αίμα, τα ούρα ή τα κόπρανα της μητέρας κατά την διάρκεια του τοκετού, ή την κατάποση του μητρικού γάλακτος (Giannakopoulos, 2002), (Ρουλου, 2006)

ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σε συνθήκες υψηλής υγρασίας, σε χαμηλές θερμοκρασίες, και απουσία ηλιακού φωτός, αυτοί οι οργανισμοί μπορούν να επιβιώσουν για αρκετούς μήνες στο νερό, αποβληθέντα έμβρυα, κοπριά, μαλλί, σανό, και τα ρούχα. Η *Brucella* μπορεί να αντέξει την ξηρασία, ιδιαίτερα μέσα σε οργανική ύλη, και μπορεί να επιβιώσει σε σκόνη και χώμα. Επιβιώνει περισσότερο όταν η θερμοκρασία είναι χαμηλή, ιδίως όταν είναι κάτω από το μηδέν. Στο φυσικά μολυσμένο γάλα, στους 25-37 °C οι πληθυσμοί της *Brucella spp* μέσα σε 2-3 μέρες πέφτουν σε μη ανιχνεύσιμα όρια. Αν φυσικά μολυσμένο γάλα διατηρηθεί στους 4°C και -40°C, η *Brucella spp* επιβιώνει για 42 και 800 ημέρες αντίστοιχα (Garin-Bastuji, 1994). Σε άλλες έρευνες, η *Br. melitensis* επιβίωσε στους 20°C και 2-4 °C για 102 και 140 ημέρες αντίστοιχα στην κρέμα γάλακτος και για 6 έως 13 μήνες σε αλατισμένο και ανάλατο βούτυρο, στους 4oC. Στα κατεψυγμένα σφάγια τα βακτήρια επιζούν για έτη (FAO, 1986).

Τα βακτήρια του γένους *Brucella* καταστρέφονται μετά από άμεση έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία εντός ολίγων ωρών. Είναι ευαίσθητα στη δράση των κοινών απολυμαντικών όπως αιθανόλη, ισοπροπανόλη, φαινόλη και ιωδιούχα. Τέλος για την απολύμανση επιφανειών χρησιμοποιούνται το υποχλωριώδες νάτριο 2,5%, η καυστική σόδα 3%, υδροξείδιο του ασβεστίου 20% και η φορμαλδεΰδη 2%, τα οποία θανατώνουν τα βακτήρια σε 60 λεπτά (European Commission, 2001).

ΜΕΣΟ	ΣΥΝΘΗΚΕΣ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
Έδαφος, ηλιακό φως	<31°C	4-5 ώρες
Νερό	- 4°C	114 ημέρες
Νερό	37°C, pH 7.5	<1 ημέρα
Νερό	8°C, pH 6.5	>57 ημέρες
Κοπριά	Καλοκαίρι	1 ημέρα
Κοπριά	Χειμώνας	53 ημέρες
Έδαφος	Φθινόπωρο, 90% υγρασία	48-73 ημέρες
Μαλλί	Αποθήκη	110 ημέρες
Ζωμός	Ph >5.5	> 4 εβδομάδες
Ζωμός	Ph 5	< 3 εβδομάδες
Ζωμός	Ph 4	1 ημέρα
Ζωμός	Ph <4	Άμεση εξόντωση
Μαλακό τυρί	37o C	48-72 ώρες
Γιαούρτι	37o C	48-72 ώρες
Γάλα	37o C	7-24 ώρες

Πίνακας 1 Χρόνοι επιβίωσης της *Brucella*, σε διάφορα μέσα και υπό διαφορετικές συνθήκες περιβάλλοντος

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Στα ζώα

Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της Βρουκέλλωσης στα ζώα είναι η αποβολή, η οποία εκδηλώνεται συνήθως το τελευταίο δίμηνο της εγκυμοσύνης και συνοδεύεται από κατακράτηση των εμβρυικών υμένων. Αν το ζώο δεν αποβάλει, μπορεί να γεννήσει πρόωρα ή να γεννήσει ελλιποβαρή νεογνά. Συχνό επακόλουθο της αποβολής είναι η ενδομητρίτιδα, οι αλλοιώσεις στις σάλπιγγες, οι ανωμαλίες στις ωοθήκες, με συνέπεια την υπογονιμότητα ή τη στειρότητα. Η προσβολή των μαστών δεν συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα, αλλά χαρακτηρίζεται από έντονη μείωση γαλακτοπαραγωγής, η οποία μπορεί να φτάσει και ο 66% στις αίγες (Κατσιαούνης, 1996) με αποτέλεσμα το φαινομενικά υγιές ζώο να αποβάλλει στο περιβάλλον μεγάλο αριθμό από τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Στα αρσενικά ζώα, η Βρουκέλλωση προκαλεί ορχίτιδα, επιδιδυμίτιδα και υπογονιμότητα ή στειρότητα. Και στα δύο φύλα, η νόσος μπορεί να προκαλέσει αρθρίτιδα. Τα νεογέννητα που προέρχονται από μολυσμένες μητέρες με τη συμπλήρωση 2 μηνών συνήθως απαλλάσσονται από τη μόλυνση. Αν αναπτύξουν λανθάνουσα μόλυνση αυτή θα εκδηλωθεί κατά την εγκυμοσύνη με κύριο κλινικό σύμπτωμα την αποβολή (European Commission, 2001).

Στον άνθρωπο

Στον άνθρωπο η νόσος εμφανίζει έντονο πολυμορφισμό και οι κλινικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν μεγάλο εύρος, ανάλογα με τη φάση της νόσου και την ανάπτυξη εστιακών μορφών (Ψαρουλάκη, 2012). Υποτροπές της νόσου σχετίζονται κυρίως με ατελή θεραπεία. Βασικό σύμπτωμα είναι ο πυρετός (διαλείπων ή ακανόνιστος διαφορετικής διάρκειας, κυματοειδής), με έντονη εφίδρωση (κυρίως τη νύχτα). Επίσης παρατηρούνται μέτρια

λεμφαδενοπάθεια (10-20%), ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία (20%), κόπωση, ανορεξία, μυαλγίες, αρθραλγίες αδυναμία, πονοκέφαλος, απώλεια βάρους.

Ένα μικρό ποσοστό εμφανίζει επιπλοκές από το σκελετικό σύστημα (οστεομυελίτιδα, ιερολαγονίτιδα), από το αναπαραγωγικό σύστημα (αποβολές, επιδιδυμίτιδα-ορχίτιδα) από το γαστρεντερικό σύστημα (ηπατικά αποστήματα), το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα), το καρδιαγγειακό σύστημα (ενδοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα) (WHO, 1999).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διάγνωση στον άνθρωπο

Η βρουκέλλωση δεν παρουσιάζει ειδική κλινική συμπτωματολογία και ως εκ τούτου η κλινική διάγνωση είναι αδύνατη. Η διάγνωση της βρουκέλλωσης γίνεται με την απομόνωση του βακτηρίου από το αίμα ή τους προσβεβλημένους ιστούς, καθώς και με την ανίχνευση του γονιδιώματος και των ειδικών αντισωμάτων.

Οι θετικές καλλιέργειες αίματος θέτουν οριστικά τη διάγνωση. Εντούτοις, ακόμη και με τα σύγχρονα αυτοματοποιημένα συστήματα οι καλλιέργειες αίματος γίνονται θετικές συνήθως σε 7–10 ημέρες και πρέπει να παρέλθει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 εβδομάδων για να χαρακτηριστούν αρνητικές (Αποστόλου Φ., 2010). Επιπλέον, η ευαισθησία των καλλιεργειών αίματος έχει μεγάλη διακύμανση (15–70%) εξαιτίας των διαφορών στις τεχνικές και τις δυνατότητες των εργαστηρίων. Έχει αποδειχθεί ότι οι καλλιέργειες από το μυελό των οστών, το ήπαρ ή τους λεμφαδένες έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία (Ariza J. et al, 1995), (Yagupsky P 1999). Η μέθοδος καλλιέργειας κατόπιν λύσεως των κυττάρων και φυγοκέντρωσης είναι η πιο ευαίσθητη αν και η τεχνική της διφασικής καλλιέργειας (Castaneda) δίνει και αυτή καλά αποτελέσματα (Kolman S, 1991). Πρέπει να αναφερθεί ότι ο κίνδυνος για λοίμωξη από βρουκέλα είναι αυξημένος στους εργαζόμενους στα εργαστήρια όπου γίνεται η επώαση των καλλιεργειών, γι' αυτό τα εργαστήρια πρέπει να τηρούν προδιαγραφές ασφαλείας επιπέδου 3.

Λόγω της δυσκολίας και της μικρής ευαισθησίας της καλλιέργειας, η εργαστηριακή διάγνωση βασίζεται σε σημαντικό βαθμό στις ορολογικές δοκιμασίες. Τα κύρια αντιγόνα της βρουκέλλας που χρησιμοποιούνται στις ορολογικές δοκιμασίες είναι ο λιποπολυσακχαρίτης-ΛΠΣ (smooth-S LPS) και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες (internal-cytosolic proteins). Ο LPS της βρουκέλλας είναι ισχυρό ανοσογόνο, αλλά επίτοποί του προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα Gram αρνητικά βακτήρια (*Yersinia enterocolitica* O:9, *Vibrio cholera* O:1, *E. coli* O:157, *E. hermanni*, *Salmonella* O:30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *F.tularensis* κ.ά), με αποτέλεσμα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (Ψαρουλάκη Α. 2012). Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) του κυτταρικού τοιχώματος της *B.abortus* βιότυπος 1 στέλεχος 99 χρησιμοποιείται για τη διάγνωση *B.abortus*, *B.melitensis*, *B.suis*, ενώ ο R-LPS για την *B.ovis*, *B.canis*.

Η συγκολλητινοαντίδραση Wright [standard tube agglutination test (SAT)] είναι η πλέον κοινή και απλή εξέταση για τη διάγνωση της βρουκέλλωσης. Επειδή η αντίδραση Wright υπολογίζει τη συνολική ποσότητα των αντισωμάτων, δεν διακρίνει την οξεία από τη χρόνια νόσο και τις υποτροπές της. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στις χαμηλές αραιώσεις οφείλονται στην περίσσεια αντισωμάτων. Το φαινόμενο είναι γνωστό ως φαινόμενο προζώνης. Συνεπώς, για να θεωρηθεί αρνητικό ένα αποτέλεσμα πρέπει να εξετάζονται διαδοχικές αραιώσεις >1/640.

Η συγκολλητινοαντίδραση Rose Bengal Plate Agglutination test (RBPT) γίνεται γρήγορα και εύκολα, ενώ έχει υψηλή ευαισθησία (>99%) αλλά χαμηλή ειδικότητα

Ο προσδιορισμός των ειδικών αντισωμάτων κατά των βρουκελλών γίνεται με πολλές μεθόδους [δοκιμασία σύνδεσης του συμπληρώματος, δοκιμασία αντιανθρώπινης σφαιρίνης (μέθοδος Coombs)], ωστόσο η ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) είναι η πλέον αξιόπιστη. Με την ELISA, για την ανίχνευση των αντισωμάτων κατά των βρουκελλών (IgM, IgG, IgA), κατά κανόνα χρησιμοποιούνται ως αντιγόνα κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Άλλες μέθοδοι, όπως οι RIA, ο ανοσοφθορισμός και το Western-blot χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στη διάγνωση. (Ψαρουλάκη Α. 2012)

Η μοριακή διάγνωση της βρουκέλλας βασίζεται στη χρήση των μεθόδων PCR και Real-time PCR. Έχει μεγάλη ευαισθησία, παρέχει γρήγορα αποτελέσματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε είδος ιστού. Βρίσκει εφαρμογή στην ανίχνευση της βρουκέλλας σε κλινικά δείγματα, στον έλεγχο της πορείας της νόσου και στην τυποποίηση του παθογόνου

Διάγνωση στα ζώα

A) Άμεση

i. Μικροσκοπική εξέταση παρασκευασμάτων

Απευθείας αναζήτηση των βακτηρίων του γένους *Brucella* σε μολυσμένους ιστούς ή εκκρίματα, διενεργείται με τη μικροσκοπική εξέταση επιχρισμάτων μετά από ειδική χρώση Ziehl-Neelsen. Ωστόσο, εκτός από τα βακτήρια *Brucellae* και άλλα οξεάντοχα βακτήρια, όπως *Chlamydia psittaci* και *Coxiella burneti*, τα οποία μορφολογικά προσομοιάζουν με τα αντίστοιχα του γένους *Brucella*, είναι δυνατό να ανευρίσκονται σε μολυσμένους ιστούς.

ii. Απομόνωση του μικροοργανισμού

Η μόνη αναμφισβήτητη μέθοδος διάγνωσης της μόλυνσης από βακτήρια του γένους *Brucella*, τίθεται μετά από καλλιέργεια, απομόνωση και ταυτοποίηση του λοιμογόνου παράγοντα. Για την απομόνωση του *Br. melitensis* από επιμολυσμένα παθολογικά υλικά, ως καταλληλότερο, θεωρείται το εκλεκτικό υπόστρωμα Farrell, το οποίο περιέχει τα αντιβιοτικά ναλιδιζικό οξύ και βακιτρακίνη για τον έλεγχο των επιμολύνσεων.

B) Έμμεση Διάγνωση

Θεωρείται ότι, οι ορολογικές δοκιμές που εφαρμόζονται για τη διάγνωση της νόσου των βοοειδών από *B. abortus*, είναι εξίσου αποτελεσματικές για τη διάγνωση της νόσου από *B. melitensis* στα μικρά μηρυκαστικά. Οι δοκιμές RB και CF, είναι οι μόνες αναγνωρισμένες δοκιμές τόσο από την ΕΕ όσο και από τον Ο.Ι.Ε, για την ορολογική διάγνωση της βρουκέλλωσης σε πρόβατα και αίγες.

- I. Η Δοκιμή Ερυθρού της Βεγγάλης [Rose Bengal Test, RBT, (δίχλωρο-τετραϊωδοφλουορκεΐνη)].** Πρόκειται για δοκιμή ταχείας οροσυγκόλλησης σε πλάκα. Ως αντιγόνο για την εκτέλεση της δοκιμής χρησιμοποιείται εναιώρημα νεκρών κυττάρων της *Br. abortus* βιότυπος 1 στέλεχος 99 (Weybridge) ή 1119-3 (USDA), οι αποικίες του οποίου θα πρέπει να βρίσκονται σε φάση S (OIE ,2008)
- II. Η Δοκιμή Σύνδεσης του Συμπληρώματος (CFT).** Είναι η πιο αξιόπιστη ορολογική δοκιμή για την ανίχνευση τόσο της οξείας, όσο και της χρόνιας μορφής. Ανιχνεύει και αυτή τα αντισώματα IgG₁. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μονάδες U.EEC/ml και θετικοί θεωρούνται οι οροί που έχουν τίτλο μεγαλύτερο ή ίσο από 20 U.EEC/ml
- III. Λοιπές δοκιμές**
- ELISA Indirect-** Επιδεικνύει αξιοσημείωτη ευαισθησία και ειδικότητα. Παρόλο που η δοκιμή i-ELISA, έχει αποδειχθεί πολύτιμη για τη διάγνωση της μόλυνσης από *B. melitensis* σε πειραματικές συνθήκες, περαιτέρω έρευνες απαιτούνται, προκειμένου να αξιολογηθεί και σε συνθήκες εκμετάλλευσης, ενώ απαραίτητη κρίνεται η τυποποίησή της σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα, ώστε να χαρακτηριστεί ως έγκυρη για τη διάγνωση της βρουκέλλωσης προβάτων και αιγών.
- ELISA competitive** Αναπτύχθηκε με σκοπό τη διάκριση των εμβολιακών αντισωμάτων από αυτά της φυσικής λοίμωξης. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω έρευνες, ώστε να χαρακτηριστεί ως έγκυρη για τη διάγνωση της βρουκέλλωσης προβάτων και αιγών. (European Commission, 2001)
- Δοκιμή πόλωσης φθορίζοντος φωτός (FPA),** η οποία φαίνεται πλεονεκτεί των ήδη εγκεκριμένων μεθόδων, λόγω της απλότητας, της ταχύτητας λήψης αποτελεσμάτων της αντικειμενικής ερμηνείας τους (Στουρνάρα, 2008).
- Οι Ενδοδερμικές δοκιμές και το Milk Ring Test δεν χρησιμοποιούνται πρακτικά στη διάγνωση της *B.melitensis*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι οδηγίες για τη θεραπεία της βρουκέλλωσης που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τις προηγούμενες οδηγίες. Προτείνεται διπλό ή τριπλό θεραπευτικό σχήμα, το οποίο πρέπει να περιλαμβάνει και αμινογλυκοσίδη. Για τις εντοπισμένες μορφές της βρουκέλλωσης, (σπονδυλίτιδα, την οστεομυελίτιδα, βρουκέλλωση του ΚΝΣ, ενδοκαρδίτιδα, προτείνεται παράταση του χρόνου θεραπείας. Για τη βρουκέλλωση της παιδικής ηλικίας και της κύησης συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες. Στον πίνακα φαίνεται η μεταβολή στις θεραπευτικές επιλογές της βρουκέλλωσης .

Κανενός είδους θεραπεία δεν αναλαμβάνεται στα ζώα. Αντιθέτως η θεραπεία απαγορεύεται ρητά. Τα θετικά ζώα όλων των ειδών σφάζονται και αποζημιώνονται οικονομικά.

Πίνακας 3. Οδηγίες για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης βρουκέλλωσης.⁵⁴

	WHO/1986	PLoS medicine, 2007	BMJ, 2008
1η επιλογή	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + STR 2-3 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες + GENT 2 εβδομάδες ή DOX 6 εβδομάδες + GENT 2 εβδομάδες
Εναλλακτικά	Τετρακυκλίνη 6 εβδομάδες + STR 2-3 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες	DOX 6 εβδομάδες + STR 2 εβδομάδες
2η επιλογή	-	DOX 6 εβδομάδες + GENT 1 εβδομάδα	DOX 6 εβδομάδες + RIF 6 εβδομάδες ή υδροχλωρική τετρακυκλίνη 6 εβδομάδες + GENT ή STR 2 εβδομάδες
Προαιρετικά/ υπάρχουν λίγα διαθέσιμα στοιχεία	TMP-SMX	α. TMP-SMX 6 εβδομάδες ως 3ο φάρμακο σε συνδυασμό πάντοτε με DOX β. Οφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη, 6 εβδομάδες ως 2ο ή 3ο φάρμακο σε συνδυασμό πάντοτε με DOX	TMP-SMX + DOX ή RIF 6 εβδομάδες
Δεν συνιστάται	-	Αζιθρομυκίνη ή μεροπενέμη	Μονοθεραπεία ή <30 ημέρες θεραπεία ή κινολόνη με ή χωρίς RIF ή DOX

DOX: Δοξυκυκλίνη 100 mg × 2, GENT: Γενταμικίνη 240 mg/ημέρα, RIF: Ριφαμικίνη 900 mg 1×1, STR: Στρεπτομυκίνη 1 g/ημέρα, TMP-SMX: Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (800+160 mg) × 2, Υδροχλωρική τετρακυκλίνη 500 mg × 4

Table 1. Οδηγίες για τη θεραπεία της μη επιπλεγμένης βρουκέλλωσης. Ελεύθερη αναπαραγωγή από *Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med 2007*

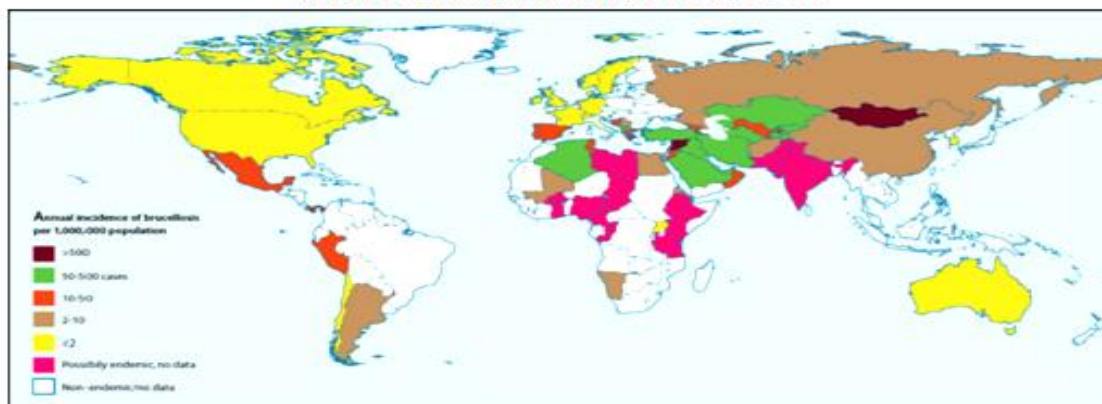
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ

Αποτελεί τη συνηθέστερη παγκοσμίως **βακτηριακή ζωνόσο με περισσότερα από 500.000 νέα περιστατικά/έτος** σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Βέβαια μόνο ένας γενικός και μάλλον μη ακριβής υπολογισμός μπορεί να γίνει για την παγκόσμια εξάπλωση της βρουκέλλωσης. Σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι επαρκείς οι πληροφορίες για την επίπτωση

της νόσου, ενώ σε άλλες περιπτώσεις, ιδιαίτερα όταν οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ήπιες ή τα εργαστηριακά ευρήματα ασαφή δεν γίνεται ορθή διάγνωση. Γι' αυτόν το λόγο, ο WHO εκτιμά ότι η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι 10–25 φορές μεγαλύτερη από την επίσημα καταγεγραμμένη.

Η τυπική παγκόσμια επιδημιολογία της νόσου, περιγράφει νόσο ενδημική στη Μεσόγειο, τη Μ. Ανατολή και τη Λατινική Αμερική. Σημαντική διασπορά της νόσου υπάρχει σε χώρες της Ν. Ευρώπης (Αλβανία, Ελλάδα, Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία), στη Μέση Ανατολή (Ιράν, Συρία, Σαουδική Αραβία), στη ΒΔ. Ασία (Τουρκία, Αζερμπαϊτζάν, Κιργιστάν), στη Β. Αφρική (Τυνησία, Αλγερία), στη Κ. και Ν. Αμερική (Μεξικό, Περού, Κολομβία, Αργεντινή). Χαρακτηριστική είναι η έλλειψη δεδομένων από ενδημικές περιοχές όπως η Ινδία, η Κίνα και η Υποσαχάρια Αφρική.

Εικόνα 1: Ο χάρτης της παγκόσμιας ενδημικότητας της βρουκέλλωσης. Αναπαραγωγή από το ελεύθερης πρόσβασης άρθρο: Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med 2007; 4: e317. doi:10.1371/journal.pmed.0040317. Reproduced from: Gutierrez Ruiz C, Miranda JJ, Pappas G (2006) A 26-year-old man with sternoclavicular arthritis. PLoS Med 3(8): e293. doi:10.1371/journal.pmed.0030293 Derived from: Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV (2006) The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 6: 91-99.



Εικόνα 1 *Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med 2007; The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 6: 91-99*

Στην Ευρώπη η *B. melitensis* επικρατεί και επιπλέον διαφορετικοί βιότυποι απαντώνται σε κάθε περιοχή. Ο βιότυπος 1 στην Τουρκία, ο βιότυπος 2 στη νοτιοανατολική Ελλάδα, ο βιότυπος 3 στην Ισπανία. Στις μεσογειακές χώρες είναι αρκετά διαδεδομένη και κυρίως στην Ισπανία την Πορτογαλία, την Ιταλία (Σικελία) (Tittarelli, 2013), στην Ελλάδα (Μηνάς και συν, 2007), (Μπίκας, 2003), (Αβδικού και συν, 2005) στην Τουρκία (Demirel et al, 2008). Η Τουρκία

με περισσότερα από 15.000 νέα περιστατικά ετησίως και με τα δεδομένα από τη μοριακή ταυτοποίηση των στελεχών δείχνει ότι αποτελεί, την κύρια πηγή εισόδου βρουκέλλωσης σε ορισμένες χώρες της Δυτικής Ευρώπης. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει δραματική αύξηση στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη (Z. Obradović, R. Velić, 2010), FYROM και στην Αλβανία, με αποτέλεσμα τη ραγδαία εξάπλωση της νόσου ακόμη και σε περιοχές που ήταν ελεύθερες βρουκέλλωσης όπως η Βουλγαρία. Στη Ρωσία ενδημικότητα παρουσιάζεται σε περιοχές του Καυκάσου που γειτνιάζουν με ενδημικές πρώην Σοβιετικές δημοκρατίες της περιοχής, όπως η Αρμενία και το Αζερμπαϊτζάν (Rakif Abdullayev et al, 2012).

Στην Κύπρο και στη Γαλλία φαίνεται ότι η νόσος έχει εκριζωθεί, ενώ δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην Γερμανία (Al Dahouk et al, 2007) και στην Ελβετία.

Στον πίνακα 2 καταγράφονται τα δηλωμένα κρούσματα βρουκέλλωσης τα έτη 2006-2010 στην Ευρώπη καθώς επίσης και ποιες από αυτές έχουν κηρυχθεί «επίσημα απαλλαγμένες βρουκέλλωσης» (OBF) ή επίσημα απαλλαγμένες *B.melitensis* (OBmF)

	Report Type ¹	Cases	Confirmed cases		Confirmed cases/100,000	Confirmed cases			
			2010			2009	2008	2007	2006
Austria (OBF/ObmF)	C	3	3	(2)	0.04	2	5	0	1
Belgium (OBF/ObmF)	U	0	0	(0)	0	1	1	3	2
Bulgaria	A	2	2		0.03	3	8	9	3
Cyprus	U	0	0	(0)	0	0	0	0	0
Czech Republic(OBF/ObmF)	U	1	1	(1)	0	0	1	0	
Denmark ² (OBF/ObmF)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estonia	U	0	0	(0)	0	0	0	0	0
Finland (OBF/ObmF)	U	0	0	(0)	0	0	0	2	0
France ³ (OBF)	C	20	20	(18)	0.03	19	21	14	24
Germany (OBF/ObmF)	C	22	22	(15)	0.03	19	24	21	37

Π Μ Σ Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

Greece	C	97	97	(2)	0.86	106	304	101	119
Hungary (ObmF)	U	0	0	(0)		0	0	0	1
Ireland (ObmF)	C	1	1		0.02	0	2	7	4
Italy ⁴	C	10	10		0.02	23	163	179	318
Latvia	U	0	0	(0)	0	0	0	0	0
Lithuania	U	0	0	(0)	0	1	0	0	0
Luxembourg (OBF/ObmF)	C	1	1		0.20	0	0	0	
g									
Malta	U	0	0	(0)	0	0	0	0	0
Netherlands (OBF/ObmF)	C	6	6	(6)	0.04	3	3	2	0
s									
Poland (ObmF)	U	0	0	(0)	0	3	1	1	0
Portugal ⁵	C	88	88		0.83	80	56	74	76
Romania (ObmF)	C	2	2	(2)	0.01	3	2	2	1
Slovakia (OBF/ObmF)	C	1	1		0.02	0	1	0	0
Slovenia (ObmF)	U	0	0	(0)	0	2	2	1	0
Spain ⁶	C	103	78		0.17	114	120	201	162
Sweden (OBF/ObmF)	C	12	12	(10)	0.13	7	8	8	4
United (OBF/ObmF)	C	12	12	(9)	0.02	17	13	13	16
7									
EU Totals		381	356		0.07	403	735	639	767
Iceland ⁸	U	0	0	(0)	0	0	0	0	0
Liechtenstein (OBF/ObmF)	-	-	-	-	-	-	0	0	0
in									
Norway (OBF/ObmF)	C	2	2	(2)	0.04	0	0	0	3
Switzerland (OBF/ObmF)	C	5	5	(5)	0.06	14	5	1	3
9									

* OBF/ObmF: Officially Brucellosis Free in cattle/Officially *B. melitensis* Free in sheep/goats.

1. A: aggregated data report; C: case-based report; U: unspecified; □: no report.

2. No surveillance system exists.

3. In France, 64 departments are ObmF and no cases of brucellosis have been reported in small ruminants since 2003.

4. In Italy, 10 regions and six provinces are OBF and also 10 regions and six provinces are ObmF.
5. In Portugal, six islands of the Azores are OBF whereas all nine Azores islands are ObmF.
6. In Spain, two provinces of the Canary Islands are OBF/ObmF and the Balearic Islands are ObmF.
7. In the United Kingdom, only Great Britain is OBF.
8. In Iceland, which has no special agreement concerning animal health (status) with the EU, brucellosis (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*) has never been reported.
9. Switzerland provided data directly to EFSA

Πίνακας 2 Δηλωμένα κρούσματα βρουκέλλωσης, 2006-2010, και επίπτωση επιβεβαιωμένων περιπτώσεων 2010. Ελεύθερη αναπαραγωγή από EU summary report on zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks 2010

Η *B. melitensis* ενδημεί ακόμη στα ζώα της Αραβικής Χερσονήσου (Bokaie S et al, 2009) της Αφρικής (Ahmed M et al, 2010), (Tigist Ashagrie et al, 2011), της Κεντρικής Ασίας (FAO, 2009) Η Β. Αμερική με εξαίρεση το Μεξικό, η Β Ευρώπη, η Νέα Ζηλανδία και η Αυστραλία πιστεύεται ότι είναι απαλλαγμένες από *B. melitensis* (Corbel, 1997)

Σε περιοχές με έντονη βλάστηση, όπως στη Λατινική Αμερική εκτρέφονται κυρίως βοοειδή και επικρατεί η *B. abortus*.. Στην Ευρώπη η λοίμωξη από *B. abortus* εκριζώθηκε από όλες τις Σκανδιναβικές χώρες (Kittang et al, 2003), τη Βρετανία και τη Σκωτία, οι οποίες θεωρούνται «επισήμως ελεύθερες βρουκέλλωσης» (OIE, 1996). Στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη η νόσος έχει εξαλειφθεί από πολλές χώρες. Στην Ισπανία και την Πορτογαλία η βρουκέλλωση των βοοειδών είναι αρκετά διαδεδομένη (Ariza J,1999), ενώ και στη νότια Ιταλία, στη Σικελία, στη Σαρδηνία (Corbel, 1997), όπως επίσης και στην Τουρκία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Ιδιαίτερα συχνή είναι η νόσος από *B. abortus* στα ζώα των χωρών της Κεντρικής και Νότιας Αφρικής, της Ρωσίας και της Λατινικής Αμερικής

Ο επιπολασμός της ανθρώπινης λοίμωξης από *B. suis* είναι γενικά χαμηλός εκτός από περιοχές των νοτιοανατολικών Η.Π.Α., της Αυστραλίας (ειδικά στο Queensland) και σε περιοχές της Νοτίου Αμερικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας (Robson JM et al ,1993), (Carrillo C,1990), (Lenard D et al, 1991).Η *B. suis* δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στις μεσογειακές χώρες, πιθανόν γιατί ενδημεί η *B.suis* βιοτύπου 2, η οποία δεν αποικίζει σε μεγάλο βαθμό το γεννητικό σύστημα των χοίρων. Συνεπώς η διασπορά της νόσου μειώνεται, καθώς η σεξουαλική επαφή αποτελεί τον βασικό τρόπο μετάδοσης στα ζώα αυτά.

Η ανθρώπινη λοίμωξη από *B. canis* είναι εξαιρετικά σπάνια. ελάχιστες περιπτώσεις έχουν καταγραφεί κυρίως μεταξύ εργαζομένων σε μικροβιολογικά εργαστήρια αλλά και ιδιοκτητών μολυσμένων σκύλων (Polt SS et al, 1982)

Η γεωγραφική κατανομή και η επίπτωση της νόσου στον άνθρωπο ποικίλουν από χώρα σε χώρα και γενικά ακολουθούν την επιδημιολογία της βρουκέλλωσης στα ζώα και εξαρτώνται από τις ιδιαίτερες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες κάθε τόπου. Έτσι στη Μεσόγειο στη ΒΔ Ασία, και στην Αφρική επικρατεί η *B. melitensis*, ενώ η *B. abortus* στην στη Λατινική Αμερική. Αντίθετα στη Ρωσία και στον Καναδά ο άνθρωπος μολύνεται πιο συχνά από *B.suis* βιοτύπου 4 και στην Αυστραλία από *B.suis* βιοτύπου 1. Στον παρακάτω πίνακα αποτυπώνεται η επίπτωση της βρουκέλλωσης, όπως προκύπτει από την συστηματική ανασκόπηση μελετών των Anna S. Dean και συνεργατών το 2012 που διεξήχθησαν σε κάθε χώρα

Country	Study level	Incidence per 100,000 per-year
North Africa and Middle East		
Egypt	Sub-national	0.28–70.00
Iraq	Sub-national	52.29–268.81
Iran	Sub-national	0.73–141.60
Jordan	National	25.70–130.00
Oman	Sub-national	11.01
Palestine	Sub-national	8.00
Saudi Arabia	National	137.61
Saudi Arabia	Sub-national	6.00–149.54
Turkey	Sub-national	11.93–49.54
Sub-Saharan Africa		
Chad	Sub-national	34.86
Western Europe		
Germany	National	0.03

Greece	Sub-national	4.00–32.49
Italy	National	1.40
Central Asia		
Kyrgyzstan	National	88.00
Central and Southern Latin America		
Argentina	Sub-national	12.84
Mexico	Sub-national	25.69
North America		
USA	Sub-national	0.02–0.09

Πίνακας 3 Επίπτωση βρουκέλλωσης ανά χώρα (cases per 100,000 person-years).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η βρουκέλλωση αποτελεί τη συχνότερα δηλούμενη ζωνόσο στην Ελλάδα και είναι υποχρεωτικώς δηλούμενο νόσημα. Το τμήμα επιδημιολογικής επιτήρησης και παρέμβασης του ΚΕΕΛΠΝΟ συλλέγει στοιχεία για τα κρούσματα βρουκέλλωσης από όλη τη χώρα, μέσω του συστήματος Υποχρεωτικής Δήλωσης. Στην Ελλάδα ενδημεί σε Ήπειρο, Δ. Μακεδονία, Θεσσαλία, Ν. Πελοπόννησο και Κρήτη, όπου κατά καιρούς παρουσιάζεται έξαρση της νόσου.

Η διαχρονική επίπτωση του νοσήματος στην Ελλάδα εμφανίζεται στο διάγραμμα 1. Τα δεδομένα για το διάστημα 1981-1997 προέρχονται από τα συγκεντρωτικά στοιχεία των κατά τόπους διευθύνσεων υγείας, ενώ για το διάστημα 1998-2011 από το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων του ΚΕΕΛΠΝΟ. Το έτος 2004 πραγματοποιήθηκε η μετάβαση στο ισχύον σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων.



Διάγραμμα 1 διαχρονική επίπτωση του νοσήματος στην Ελλάδα

Ελεύθερη αναπαραγωγή από το ενημερωτικό Δελτίο του ΚΕΕΛΠΝΟ Απρίλιος 2012 Αρ. 14 / Έτος 2ο ISSN 1792-9016

Υποεκτίμηση της επίπτωσης

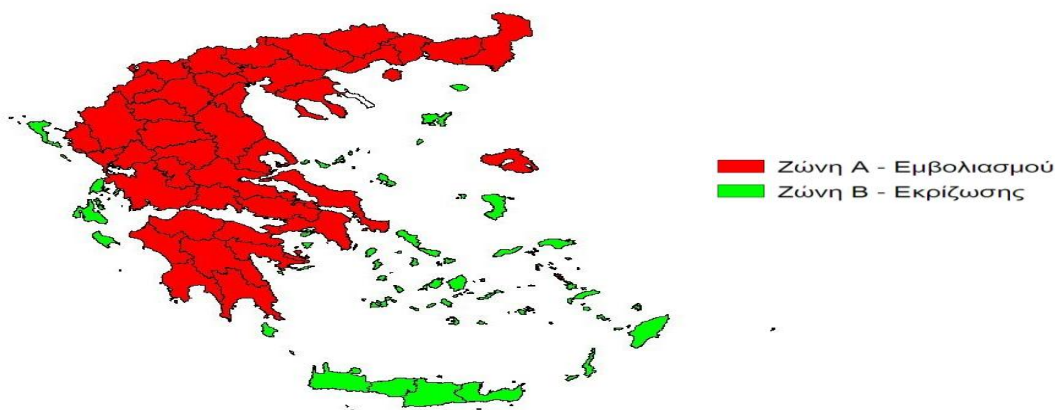
Με βάση τα στοιχεία που δόθηκαν από το Εργαστήριο Ζωονόσων και αφορούν τα διαγνωσμένα κρούσματα βρουκέλλωσης από τα νοσοκομεία και των τεσσάρων νομών στην Κρήτη το χρονικό διάστημα 2007-2010, η αθροιστική επίπτωση υπολογίστηκε σε 4,01/100.000 κατοίκους. Για το ίδιο χρονικό διάστημα η επίπτωση όπως προκύπτει από τα επίσημα δηλωμένα κρούσματα στο ΚΕΕΛΠΝΟ με βάση το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης είναι 1,77/100.000 κάτοικους. Από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι στην προκειμένη περίπτωση η πραγματική επίπτωση είναι 2,27 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την επίσημα καταγεγραμμένη και μάλιστα χωρίς να έχουν υπολογιστεί οι περιπτώσεις που δεν διαγνώστηκαν ή διαγνώστηκαν ως πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, ούτε αυτές που δεν δηλώθηκαν.

Αποτελέσματα ερευνών που διενεργήθηκαν σε άλλους νομούς της χώρας (Φωκίδα, Λάρισα, Γρεβενά, Αχαΐα) έδειξαν ότι όντως υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ των καταγεγραμμένων στοιχείων του Υπουργείου Υγείας και των πραγματικών δεδομένων (Hadjichristodoulou C et al, 1999), (Μπίκας, 2003), (Μηνάς και συν, 2007).

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

Η εξάλειψη της βρουκέλλωσης στον άνθρωπο συμβαδίζει με τον αποτελεσματικό περιορισμό της νόσου στα παραγωγικά ζώα. Η συνεπής εφαρμογή των κτηνιατρικών προγραμμάτων ελέγχου και εκρίζωσης στο ζωικό πληθυσμό είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη μείωση της επίπτωσης στον άνθρωπο.

Στην Ελλάδα, η οργανωμένη προσπάθεια για την καταπολέμηση της νόσου ξεκίνησε το 1975 με τον υποδόριο (sc) εμβολιασμό των νεαρών αιγοπροβάτων (3-6 μηνών) με εμβόλιο REV-1, πρόγραμμα το οποίο οδήγησε σε σημαντική μείωση των κρουσμάτων στα ζώα και στον άνθρωπο (Σαρρής, 2002). Όμως από το 1994 σταμάτησε το πρόγραμμα εμβολιασμών στα ζώα και μετατράπηκε σε πρόγραμμα ελέγχου και σφαγής των θετικών ζώων σε όλη την Ελλάδα



ξεκινώντας από τα νησιά (1992), Πελοπόννησο (1993), υπόλοιπη Ελλάδα (1994). Η απόφαση αυτή όχι μόνο δεν συνέβαλε στον περιορισμό της νόσου αλλά αντίθετα οδήγησε σε δραματική αύξηση των περιστατικών βρουκέλλωσης. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος, άρχισε ξανά από το 1998 – 1999 ο μαζικός εμβολιασμός ενήλικων και νεαρών αιγοπροβάτων με το εμβόλιο Rev-1 (οφθαλμική ενστάλαξη) στην ηπειρωτική Ελλάδα και στην Εύβοια, ενώ στη νησιωτική Ελλάδα, όπου ο επιπολασμός ήταν χαμηλότερος, συνεχίστηκε το πρόγραμμα εκρίζωσης.

Στη Λέσβο και στη Λέρο επανήλθε το καθεστώς εμβολιασμών από το Μάιο του 2003, λόγω εμφάνισης κρουσμάτων και στη Θάσο από το 2008. Θεωρητικά, το Πρόγραμμα θα έπρεπε

να είχε ολοκληρωθεί με επιτυχία μέχρι το 2004. Παρ' όλα αυτά, μετά από 38 χρόνια συνεχόμενων προσπαθειών τα αποτελέσματα σήμερα (αρχές 2013) δεν είναι τα αναμενόμενα (Υπ.Α.Α.Τ.α, 2012). Το πρόγραμμα έχει την υποστήριξη της Ευρωπαϊκής Επιτροπής από την οποία και συγχρηματοδοτείται σε ποσοστό 50%

Το πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης των αιγών και των προβάτων περιγράφεται αναλυτικά στην **Υπουργική Απόφαση με αριθμό 4888/130873 (ΦΕΚ Β' 3545/31-12-2012)**, η οποία αντικατέστησε την προηγούμενη ΥΑ 258735, (ΦΕΚ Β' 1220/17-07-2007 και την τροποποίησή της 258963, ΦΕΚ Β' 1742/29-08-2008). Στο πλαίσιο της εξυγίανσης της χώρας από τη νόσο που προκαλεί το βακτήριο *B. melitensis* υπάγεται και η σχετική Υπουργική Απόφαση με αριθμό **4887/130865 (ΦΕΚ Β' 3544/31-12-2012)** που αφορά τα αγελαία βοοειδή συγκεκριμένων Περιφερειακών Ενοτήτων της ηπειρωτικής Ελλάδας.

Στην ηπειρωτική Ελλάδα και στα νησιά Εύβοια, Λέσβος, Λέρος και Θάσος εφαρμόζεται υποχρεωτικός μαζικός εμβολιασμός μόνο των υγιών θηλυκών αμνών και εριφίων ηλικίας άνω των 3 μηνών που διατηρούνται για αναπαραγωγή, καθώς και των θηλυκών ενήλικων αιγοπροβάτων που δεν κυοφορούν. Καλύτερος χρόνος εμβολιασμού θεωρείται μετά τον τοκετό, κατά τη γαλακτοπαραγωγή και μέχρι ένα μήνα πριν τις συζεύξεις. Ο εμβολιασμός γίνεται άπαξ. Απαγορεύεται ο εμβολιασμός σε ζώα ηλικίας κάτω των 3 μηνών, των έγκυων, των άρρωστων και των αρσενικών ζώων. Τα αρσενικά ζώα χρησιμοποιούνται ως «δείκτες» της μόλυνσης από τη νόσο και ελέγχονται ορολογικά κάθε έτος μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού για να εκτιμηθεί το υγειονομικό καθεστώς της εκμετάλλευσης ως προς τη νόσο. Σε περίπτωση που κάποιο ζώο δώσει θετικό αποτέλεσμα στην ορολογική εξέταση σφάζεται και αποζημιώνεται, σύμφωνα με την εκάστοτε ισχύουσα απόφαση οικονομικών ενισχύσεων. Απαγορεύεται οποιαδήποτε θεραπευτική αγωγή στα μολυσμένα ζώα, ενώ ούτε ο εμβολιασμός δρα θεραπευτικά (Υπ.Α.Α.Τ.α, 2012).

Το εμβόλιο που χρησιμοποιείται περιέχει το στέλεχος της *B. melitensis* REV-1. Το στέλεχος REV-1 είναι ζωντανό, μειωμένης λοιμογόνου δύναμης και προσφέρει ικανοποιητική προστασία στα μικρά μηρυκαστικά κατά της μόλυνσης από τη *B. melitensis*. Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού μπορεί να εκτιμηθεί 3-4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό

με δειγματοληπτική ορολογική εξέταση από τα ζώα κάθε εκμετάλλευσης, γιατί τότε φτάνει στο μέγιστο η παραγωγή αντισωμάτων από τον οργανισμό του ζώου και είναι πιο εύκολα ανιχνεύσιμα ορολογικά (Στουρνάρα, 2008).

Στη ζώνη εκρίζωσης περιλαμβάνονται όλα τα νησιά της Ελλάδας εκτός από την Εύβοια, τη Λέσβο, τη Λέρο και τη Θάσο. Ο εμβολιασμός των αιγοπροβάτων για τη βρουκέλλωση απαγορεύεται, καθώς επίσης και οποιαδήποτε ενέργεια για θεραπεία. Διενεργούνται υποχρεωτικά ορολογικές δοκιμές σε όλα τα ζώα που είναι μεγαλύτερα των 6 μηνών. Οι εγκεκριμένες ορολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η δοκιμή Ερυθρού της Βεγγάλης (Rose Bengal Test – μέθοδος screening) και η δοκιμή Σύνδεσης του Συμπληρώματος (Complement Fixation Test), η οποία αποτελεί και την επιβεβαιωτική μέθοδο.

Ζώνη Εμβολιασμού (ZEM)

Έτος	Αριθμός εκμεταλλεύσεων	Αριθμός αιγοπροβάτων	Αριθμός εκμεταλλεύσεων στο εμβολιακό πρόγραμμα	Εκμεταλλεύσεις που εμβολιάστηκαν	Αιγοπρόβατα που εμβολιάστηκαν	Ποσοστό εκμεταλλεύσεων που εμβολιάστηκαν
2007	94.117	10.896.098	94.117	26.968	1.110.465	28,6%
2008	82.388	9.760.283	82.388	25.735	991.493	31,2%
2009	92.921	11.184.388	92.921	24.394	757.129	26,2%
2010	97.460	11.379.874	89.700	26.440	682.700	29,4%
2011	99.502	11.726.056	98.891	23.080	912.790	23,3%

Ζώνη Εκρίζωσης (ZEK)

Έτος	Αριθμός εκμεταλλεύσεων	Αριθμός αιγοπροβάτων	Αριθμός εκμεταλλεύσεων στο πρόγραμμα εκρίζωσης	Ελεγμένες εκμεταλλεύσεις με αιμοληψίες	Αιγοπρόβατα που ελέγχθηκαν με αιμοληψίες	Ποσοστό εκμεταλλεύσεων που ελέγχθηκαν ορολογικά
2007	18.774*	2.693.985*	18.141	1.119	82.565	6,16%
2008	10.842**	1.237.761**	10.641	1.441	101.848	13,5%
2009	24.609	4.009.926	23.369	715	58.093	3%
2010	25.323	4.113.395	23.733	833	66.731	3,5%
2011	26.097	4.221.861	25.783	1.209	112.718	4,6%

* Τα στοιχεία του Ν. Ρεθύμνου δεν είχαν κοινοποιηθεί στην Κεντρική Υπηρεσία.

** Τα στοιχεία των Ν. Ηρακλείου και Ν. Ρεθύμνου δεν είχαν κοινοποιηθεί στην Κεντρική Υπηρεσία.

Στατιστικά δεδομένα κατά την εφαρμογή του προγράμματος στο χρονικό διάστημα 2007-2011 στην Ελλάδα. Πηγή: Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων της Διεύθυνσης Υγείας των Ζώων του ΥΠΑΑΤ, 2012.

Στα **βοοειδή** εφαρμόζεται υποχρεωτικά πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης σε όλες τις εκμεταλλεύσεις από το 1977. Τα βοοειδή ελέγχονται ορολογικά και τα θετικά σφάζονται και αποζημιώνονται.

Στην Ελλάδα, εφαρμόζεται εμβολιασμός με το εμβόλιο RB-51 σε **εκμεταλλεύσεις γαλακτοπαραγωγής βοοειδών** στις ΠΕ Θεσσαλονίκης, Πέλλας και στο Δήμο Ελασσόνας της ΠΕ Λάρισας. Εμβολιάζονται όλα τα υγιή θηλυκά βοοειδή άνω των 4 μηνών. Τα ζώα δεν πρέπει να κυοφορούν, επειδή το εμβόλιο μπορεί να προκαλέσει αποβολή. Ο εμβολιασμός διενεργείται υποδόρια με εμβόλιο RB-51 το οποίο περιέχει το στέλεχος *Br. abortus* σε αδρή μορφή. Η εμβολιακή δόση περιέχει $10-34 \times 10^9$ CFU. Πριν από τον εμβολιασμό πραγματοποιείται η αιμοληψία σε όλα τα ζώα της εκμετάλλευσης ηλικίας άνω των 12 μηνών. Ο εμβολιασμός γίνεται άπαξ στη ζωή κάθε ζώου. Το εμβολιακό στέλεχος δεν ανιχνεύεται κατά τις ορολογικές δοκιμές ή τις δοκιμές γάλακτος, κατά 99%.

Για τον αποτελεσματικότερο έλεγχο της νόσου που προκαλείται από το βακτήριο *B. melitensis* **στα αγελαία βοοειδή**, λόγω του αυξημένου κινδύνου να μολυνθούν από τη στενή επαφή με τις εκμεταλλεύσεις αιγών και προβάτων στους θερινούς βοσκότοπους, εφαρμόζεται πρόγραμμα ελέγχου στις παρακάτω περιοχές:

1) Περιφέρεια Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης α) ΠΕ Δράμας (περιοχή του Μενοικίου όρους), β) ΠΕ Έβρου (Δέλτα Έβρου όλα τα αγελαία βοοειδή που εκτρέφονται και ελέγχονται από τους τομείς ευθύνης των Κτηνιατρικών Κέντρων Φερών και Αλεξανδρούπολης).

2) Περιφέρεια Κεντρικής Μακεδονίας α) ΠΕ Θεσσαλονίκης (Δέλτα Αξιού), β) ΠΕ Ημαθίας, γ) ΠΕ Πέλλας δ) ΠΕ Σερρών.

3) Περιφέρεια Δυτικής Μακεδονίας α) ΠΕ Γρεβενών, β) ΠΕ Κοζάνης (Δήμος Εορδαίας, Δήμος Σερβίων, περιοχές Δήμου Κοζάνης – μόνο οι πρώην Δήμοι Ελλησπόντου και Αιανής, Δήμος Βοΐου εκτός Δ.Δ. Γαλατινής και Δ.Δ. Σισανίου), γ) ΠΕ Καστοριάς, δ) ΠΕ Φλώρινας.

4) Περιφέρεια Θεσσαλίας α) ΠΕ Λάρισας, β) ΠΕ Μαγνησίας, γ) ΠΕ Τρικάλων, δ) Καρδίτσα.

5) Ηπείρου α) ΠΕ Ιωαννίνων, β) ΠΕ Θεσπρωτίας, γ) ΠΕ Πρέβεζας.

6) Στερεάς Ελλάδας α) ΠΕ Αιτωλοακαρνανίας, β) ΠΕ Ευρυτανίας, γ) ΠΕ Φθιώτιδας, δ) ΠΕ Φωκίδας.

Πραγματοποιείται υποχρεωτικός μαζικός εμβολιασμός όλων των υγιών θηλυκών μόσχων ηλικίας άνω των δύο (2) μηνών. Τα αρσενικά αγελαία βοοειδή της εκμετάλλευσης άνω των 12 μηνών αποτελούν «δείκτες» της βρουκέλλωσης και υπόκεινται υποχρεωτικά σε ετήσια αιμοληψία. Ο εμβολιασμός διενεργείται με εμβόλιο REV-1 το οποίο χορηγείται με ενστάλαξη στον οφθαλμό και σε δόση $5 \times 10^8 - 2 \times 10^9$ CFU. Ο εμβολιασμός γίνεται άπαξ στη ζωή κάθε ζώου.

Το 1999 29 νομοί της χώρας θεωρούνται ελεύθεροι βρουκέλλωσης βοοειδών, ενώ το ποσοστό μόλυνσης των εκτροφών βοοειδών σε όλη τη χώρα είναι περίπου 2,4% (Μήτκα, 2005). Το 2011 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 5,02% και η επίπτωση της βρουκέλλωσης σε επίπεδο εκτροφών 1,62% σε ποσοστό υγειονομικής κάλυψης 26,58%. Ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα

υπάρχει στην Δυτική Αττική με το ποσοστό μόλυνσης των εκτροφών να φτάνει το 60%. Αντίστοιχα υψηλές τιμές επιπολασμού παρατηρούνται στην Δράμα 11,4%, στην Ημαθία 16,67%, στη Θεσσαλονίκη 14,29% και στη Ξάνθη 19,08%. Οι νομοί με τις περισσότερες νέες θετικές εκτροφές είναι ο νομός Θεσσαλονίκης (20), ο νομός Φλώρινας (13), ο νομός Ξάνθης (11) και Ροδόπης (8) (Υπ.Α.Α.Τ)

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΞΥΓΙΑΝΣΗΣ ΖΩΙΚΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

Για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου στους ανθρώπους είναι απαραίτητο να εφαρμοστεί ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα ελέγχου της βρουκέλλωσης στο ζωικό πληθυσμό. Ποια στρατηγική ελέγχου θα εφαρμοστεί εξαρτάται από τις τιμές των επιδημικών δεικτών, το σύστημα διαχείρισης και εκτροφής των ζώων, το τοπικό εμπόριο, την αποδοχή των στρατηγικών των ιδιοκτητών ζωικού κεφαλαίου και, το σημαντικότερο, τους οικονομικούς, τεχνικούς, και ανθρώπινους διαθέσιμους πόρους.

Οι επιδημικοί δείκτες παρακολούθησης του συστήματος επιτήρησης μπορεί να είναι

- Αριθμοί: ο αριθμός των γνωστών μολυσμένων κοπαδιών σε μια διοικητική μονάδα.
- Αναλογίες (ratios): ο αριθμός των νέων θετικών εκτροφών σε ένα χρόνο σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος.
- Ποσοστά (rates): ο αριθμός των νέων μολυσμένων εκτροφών προς τον αριθμό των γνωστών (μη μολυσμένα) αγέλες σε κίνδυνο.

Η επίπτωση (δηλ. νέες περιπτώσεις) είναι σε γενικές γραμμές πιο χρήσιμη, δεδομένου ότι αντικατοπτρίζει καλύτερα τη δυναμική της μόλυνσης, αντί του επιπολασμού (δηλαδή τη μέτρηση όλων των περιπτώσεων), αν και ο υπολογισμός του τελευταίου πρακτικά είναι ευκολότερος και συνήθως προτιμάται.

Για τον έλεγχο της βρουκέλλωσης, ξεκάθαροι στόχοι θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να επιτυγχάνονται ανάλογα με τη φάση που βρίσκεται το πρόγραμμα και οι οποίοι θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν:

- (i) Τον προσδιορισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού των μολυσμένων κοπαδιών και ζώων σε επίπεδο χωριού, περιφέρειας, κράτους.
- (ii) την ανίχνευση των επιδημιών σε σποραδικές ή ενδημικές περιπτώσεις.
- (iii) την ταυτοποίηση των οδών μετάδοσης και εξάπλωσης της νόσου μεταξύ των κοπαδιών.
- (iv) την παρακολούθηση των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων τάσεων ως προς το χώρο και το χρόνο (FAO, 2003).

Το πρώτο σημαντικό βήμα είναι να προσδιοριστεί ο πραγματικός επιπολασμός της βρουκέλλωσης στην επιδημιολογική μονάδα παρέμβασης. Η μονάδα αυτή θα μπορούσε να είναι το ποίμνιο, το χωριό, η επαρχία, κλπ., με παρόμοια επιδημιολογική κατάσταση. Όλα τα ευπαθή είδη και τα ζώα (σεξουαλικά ώριμα) θα πρέπει να περιλαμβάνονται σε αυτή την έρευνα. Για το σκοπό αυτό θα πρέπει να αναπτυχθεί ένα πρόγραμμα ορολογικής εξέτασης με τυχαία δειγματοληψία, βασισμένο στη χρήση συστηματικών, διαστρωματοποιημένων τεχνικών με γεωγραφική αναφορά και στατιστική σημαντικότητα.

Τα μεγέθη των δειγμάτων μπορεί να βασίζονται στην αναμενόμενη συχνότητα του νοσήματος και τα επιθυμητά διαστήματα εμπιστοσύνης. Εάν δεν υπάρχει προηγούμενη γνώση για τον αναμενόμενο επιπολασμό, υποθέτουμε ότι το 50% των χωριών ή των εκτροφών έχουν μολυνθεί. Από τον παρακάτω πίνακα, μπορεί να προσδιοριστεί κατά προσέγγιση το μέγεθος του δείγματος που απαιτείται για την εκτίμηση του επιπολασμού. Για παράδειγμα αν ο αναμενόμενος συλλογικός επιπολασμός είναι 50%, ένα δείγμα από 96 χωριά ή κοπάδια θα χρειαστούν για να εκτιμηθεί ο πραγματικός επιπολασμός με εμπιστοσύνη 95% και $\pm 10\%$ επιθυμητή ακρίβεια.

Expected Prevalence	LEVEL OF CONFIDENCE								
	90% Desired Accuracy			95% Desired Accuracy			99% Desired Accuracy		
	10	5	1	10	5	1	10	5	1
10%	24	97	2 435	35	138	3 457	60	239	5 971
20%	43	173	4 329	61	246	6 147	106	425	10 616
30%	57	227	5 682	81	323	8 067	139	557	13 933
40%	65	260	6 494	92	369	9 220	159	637	15 923
50%	68	271	6 764	96	384	9 604	166	663	16 587
60%	65	260	6 494	92	369	9 220	159	637	15 923
70%	57	227	5 682	81	323	8 067	139	557	13 933
80%	43	173	4 329	61	246	6 147	106	425	10 616
90%	24	97	2 435	35	138	3 457	60	239	5 971

Πίνακας 4 Προσδιορισμός κατά προσέγγιση του μεγέθους του δείγματος που απαιτείται για την εκτίμηση του επιπολασμού

Αντίστοιχα υπολογίζεται το μέγεθος δείγματος εντός της επιδημικής μονάδας που έχει οριστεί (χωριό ή εκτροφή) Ας υποθέσουμε ότι ο αναμενόμενος επιπολασμός μέσα στο χωριό ή τα κοπάδια είναι 15%, και το επιθυμητό επίπεδο εμπιστοσύνης είναι 95%. Τα μεγέθη των δειγμάτων έχουν ως εξής

Διαθέσιμες εκτροφές ή ζώα	μέγεθος δείγματος
10	10
50	16
100	17
500	19
1 000	19

Πίνακας 5 Προσδιορισμός μεγέθους δείγματος εντός της επιδημικής μονάδας

Με βάση τα παραπάνω μπορεί να υπολογιστεί ο επιπολασμός των επιδημικών μονάδων που έχουν επιλεγεί (χωριό ή εκτροφή) και το επίπεδο της μόλυνσης εντός αυτής. Ένα συχνό λάθος είναι να υποθέσουμε ότι ο επιπολασμός σε μια χώρα ή περιοχή είναι ομοιογενής. Αυτό είναι το πιο απίθανο και έτσι υπολογίζοντας το μέσο επιπολασμό μελιταίου μιας χώρας θα μπορούσε να είναι πολύ παραπλανητικό (J.M. Blasco, 2009). Ο συνολικός επιπολασμός ανά

περιοχή και επιπλέον η κατά προσέγγιση επίπτωση μολυσμένων ζώων στα κοπάδια απαιτούνται για τη σωστή επιλογή των προγραμμάτων εξυγίανσης του ζωικού πληθυσμού.

Όταν ο επιπολασμός (ποσοστό των μολυσμένων εκτροφών ή χωριών) είναι ομοιόμορφα πολύ χαμηλός (< 1-2 τοις εκατό), ένα πρόγραμμα αποκλειστικά ελέγχου και σφαγής των οροθετικών ζώων (test and slaughter) με ταυτόχρονη απαγόρευση του εμβολιασμού θα μπορούσε να εφαρμοστεί. Αυτή η μέθοδος είναι δαπανηρή και χρειάζεται μια αποτελεσματική κτηνιατρική υπηρεσία, αξιόπιστη ατομική σήμανση των ζώων και καλές εργαστηριακές και επιδημιολογικές υπηρεσίες υποστήριξης. (A. Giovannini, 2009). Επιπλέον πρέπει να είναι διαθέσιμοι οικονομικοί πόροι για την πληρωμή των αποζημιώσεων, ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα παρακολούθησης, ένα κατάλληλο νομικό πλαίσιο, η πλήρης συνεργασία των αγροτών και η αποδοχή της πολιτικής σφαγής των μολυσμένων ζώων (L. Knopf, 2009).

Όταν ο επιπολασμός είναι περίπου 5 τοις εκατό, ένα συνδυασμένο πρόγραμμα ελέγχου βασισμένο σε εμβολιασμό των ζώων αντικατάστασης και παράλληλα ορολογικό έλεγχο και σφαγή των ενηλίκων θα μπορούσε να προταθεί για την εξάλειψη της λοίμωξης σε μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη βάση (WHO, 1998, 2001). Βέβαια με αυτή την επιλογή η ανοσία ποιμνίου εγκαθίσταται με αργό ρυθμό και υπάρχει ανάγκη διαχωρισμού των ζώων που είναι εμβολιασμένα από αυτά με φυσική λοίμωξη. Επίσης είναι αναγκαίο οι μετακινήσεις των ζώων να ελέγχονται και να υπάρχει επαρκής προϋπολογισμός για την πλήρη αποζημίωση των κτηνοτρόφων για τα ζώα που σφάζονται (L. Knopf, 2009).

Αν η *B.melitensis* είναι ενδημική στα μικρά μηρυκαστικά, (επιπολασμός >10%) (J.M. Blasco, 2009) ο εμβολιασμός θα πρέπει να θεωρείται ως το κύριο εργαλείο ελέγχου, ιδιαίτερα όταν η διαχείρισή τους γίνεται βάσει εκτατικής ή νομαδικής κτηνοτροφίας και οι μετακινήσεις των ζώων δεν μπορεί να ελεγχθούν αποτελεσματικά. Μαζικός εμβολιασμός συνεπάγεται τον εμβολιασμό κατά τα πρώτα έτη του προγράμματος όλων των ζώων (που προορίζονται για αναπαραγωγή), με τον εμβολιασμό των νεαρών ζώων αντικατάστασης μόνο τα επόμενα έτη. Μαζικός εμβολιασμός θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν τα ζώα βρίσκονται στο τέλος της κύησης ή αμέσως μετά τον τοκετό για την ελαχιστοποίηση των αποβολών. Αυτή η επιλογή είναι σχετικά οικονομική και εύκολο να διαχειριστεί. Το εμβόλιο REV-1 μπορεί να εκκρίνεται στο γάλα,

αλλά συνήθως σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Η ανοσία ποιμνίου εγκαθίσταται πολύ γρήγορα με αυτή την τεχνική (A. Giovannini, 2009).

Σε χώρες με ελάχιστες κτηνιατρικές υπηρεσίες και περιορισμένους ανθρώπινους και οικονομικούς πόρους, ο εμβολιασμός είναι η πιο εφικτή επιλογή, ανεξαρτήτως των διαπιστωθεισών επίπεδων επιπολασμού.

Ένα πρόγραμμα μαζικού εμβολιασμού, μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους :

- I. μαζικό εμβολιασμό όλων των ζώων κάθε δύο χρόνια, συμπεριλαμβανομένων των αρσενικών. Αυτή είναι η πιο απλή μέθοδος και απαιτεί μόνο την ικανότητα να εντοπιστεί το 100% των εκτροφών για τον εμβολιασμό όλων των ζώων. Το μοντέλο αυτό υποθέτει ότι, τα πραγματικά ποσοστά ζώων αντικατάστασης, κάθε δύο χρόνια είναι 30-40% του πληθυσμού, τα οποία επειδή είναι ανεμβολίαστα είναι και ευπαθή σε μόλυνση από βρουκέλλα.
- II. μαζικό εμβολιασμό και ατομική σήμανση όλων των ζώων κατά το πρώτο έτος και στη συνέχεια ταυτοποίηση και εμβολιασμό των ζώων αντικατάστασης μόνο στα επόμενα χρόνια. Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της επιλογής είναι η ελαχιστοποίηση των αποβολών από το εμβόλιο. Υποθέτοντας ότι 10-25% του συνολικού πληθυσμού πρέπει να αντικαθίστανται κάθε χρόνο, το πρόγραμμα αυτό θα πάρει 4-10 χρόνια προκειμένου το σύνολο του πληθυσμού να έχει εμβολιαστεί πλήρως. Δυστυχώς, αυτή η επιλογή, συχνά έχει αποτύχει σε χώρες με νομαδικά συστήματα εκτροφής, καθώς οι ιδιοκτήτες διατηρούν ζώα αντικατάστασης όλο το χρόνο, με αποτέλεσμα να απαιτούνται αρκετές επισκέψεις για να διασφαλιστεί 100% εμβολιακή κάλυψη (J.M. Blasco b, 2009). Επιπλέον τα ανεμβολίαστα ενήλικα μπορούν να διασπείρουν τη λοίμωξη καθώς παραμένουν ευπαθή (Kolar, 1995).

Μόλις ο επιπολασμός της βρουκέλλωσης μειωθεί σε ελάχιστα επίπεδα η εξάλειψη μπορεί να επιτευχθεί μέσω ενός προγράμματος βασισμένο στον εμβολιασμό των νεαρών ζώων αντικατάστασης σε συνδυασμό με τον έλεγχο και σφαγή των ενηλίκων οροθετικών ζώων. Μια τέτοια προσέγγιση δεν θα περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο μαζικώς εμβολιασμένων ενηλίκων ζώων για δύο χρόνια μετά το πρώτο μαζικό εμβολιασμό, για να αποφευχθεί η σφαγή υγιών,

αλλά οροθετικών –λόγω εμβολιασμού- ζώων. Μόλις το ποσοστό των θετικών σε αυτές τις δοκιμασίες βρίσκεται κοντά στο μηδέν για τουλάχιστον δύο συναπτά έτη, το πρόγραμμα δοκιμών θα μπορούσε να τροποποιηθεί σε πρόγραμμα ελέγχου και σφαγής των θετικών. Κατά γενικό κανόνα, ο εμβολιασμός θεωρείται αποτελεσματικός, όταν η εμβολιακή κάλυψη είναι >80% των επιλέξιμων ζώων και ο εμβολιασμός διατηρείται για περίοδο μεγαλύτερη από το διπλάσιο της μέσης διάρκειας παραγωγικής ζωής (> 10 έτη σε πρόβατα και αίγες) (European Commission, 2009).

Τεχνικές δυσκολίες στην προσπάθεια ελέγχου της βρουκέλλωσης

Ίσως η πιο σοβαρή είναι η μεταβλητή **περίοδο επώασης** με αποτέλεσμα τη δυσκολία στον εντοπισμό των ζώων που θα γίνουν αργότερα οροθετικά. Περίπου 15 τοις εκατό των βοοειδών σε μολυσμένα κοπάδια μπορεί να αποβάλλουν πριν από την ορομετατροπή σε οροθετικά (Nicoletti, 2010).

Ένα πρόσθετο πρόβλημα είναι η **λανθάνουσα φάση** της λοίμωξης. Περίπου 5 τοις εκατό των αρνιών από μολυσμένες προβατίνες θα γίνουν οροθετικά μόνο μετά από τον πρώτο τοκετό τους. Στα ζώα αυτά δεν παρατηρούνται κλινικά συμπτώματα μέχρι την ενηλικίωσή τους. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η λανθάνουσα μόλυνση υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων (ορμονών, stress, καταπόνηση) μεταπίπτει σε ενεργή με κύρια κλινική εκδήλωση την αποβολή (Grillo, 1997, Committee 2001). Το ποσοστό της λανθάνουσας μόλυνσης μεταξύ των προβάτων και αιγών παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστο (Nicoletti, 2010).

Στις χρόνιες μολύνσεις η σταθερή και παρατεταμένη έκθεση στον βιολογικό παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη χαμηλού τίτλου αντισωμάτων, που δεν συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα. Επιπλέον σε σημαντικό αριθμό μολυσμένων ζώων δεν ανιχνεύονται IgG πριν τον τοκετό ή την αποβολή, ή ακόμα και 3 εβδομάδες αργότερα (FAO/WHO 1986).

Η σχέση της ολικής συγκέντρωσης των IgG1 και IgG2 στον ορό του αίματος μεταβάλλεται κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε μολυσμένα ζώα, λόγω της εκλεκτικής μετακίνησης των IgG1 στον μαστικό αδένα και τον εντοπισμό τους στο πρωτόγαλα (FAO/WHO 1986). Η ορολογική διάκριση μετεμβολιακών αντισωμάτων από αυτά της φυσικής λοίμωξης απαιτεί εξειδικευμένη μέθοδο (C-Elisa) που δεν είναι ρουτίνας. Η εφαρμογή ορολογικών δοκιμών στα παραπάνω ζώα μπορεί να επιφέρει διαγνωστική σύγχυση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε όλο τον κόσμο, η βρουκέλλωση εξακολουθεί να αποτελεί τη σημαντικότερη ζωνόσο, παρόλο το πολύ μεγάλο ποσοστό υποδήλωσης των κρουσμάτων που υπάρχει παγκοσμίως. Η κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων και η επαγγελματική έκθεση παραμένουν οι κύριες αιτίες μόλυνσης για τον άνθρωπο.

Είναι γεγονός ότι στο παρελθόν, τα βοοειδή ήταν η κύρια πηγή της ανθρώπινης λοίμωξης στις περισσότερες χώρες. Με την αποτελεσματική όμως εφαρμογή των προγραμμάτων για την εκρίζωση της νόσου στα βοοειδή, επετεύχθη σημαντικός έλεγχος του νοσήματος σε πολλές χώρες. Ωστόσο η βρουκέλλωση εξακολουθεί να αποτελεί σοβαρή ζωνόσο σε περιοχές του κόσμου, όπου η *B. melitensis* ενδημεί σε πρόβατα και αίγες. Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν τις ακτές της Μεσογείου, την νοτιοδυτική Ασία και τμήματα της Λατινικής Αμερικής. Η Ελλάδα δεν αποτελεί εξαίρεση στην παραπάνω διαπίστωση.

Ο έλεγχος της λοίμωξης από *B. melitensis* στα αιγοπρόβατα δεν φαίνεται να είναι εύκολη υπόθεση. Αυτό οφείλεται κυρίως στον τρόπο εκτροφής των μικρών μηρυκαστικών και στην αυξημένη επιβίωση των βρουκελλών στο περιβάλλον. Εκτός από τις τεράστιες οικονομικές απώλειες που προκαλεί στους παραγωγούς αιγοπροβάτων, αποτελεί και τεράστιο ζήτημα για την δημόσια υγεία. Μελέτες παγκοσμίως (Al Dahouk et al, 2007), (Papas G. et al, 2005), αλλά και στην γειτονική Ιταλία (Caporale et al, 1992) υποστηρίζουν ότι ακόμα και το 99% των περιπτώσεων ανθρώπινης βρουκέλλωσης οφείλεται στην *B. melitensis*. Αντίστοιχα συμπεράσματα προκύπτουν και από εγχώριες έρευνες (Kansouzidou A. et al, 1996). Παράλληλα η Ελλάδα αποτελεί τη χώρα της Ε.Ε. με τον μεγαλύτερο αριθμό αιγών και ένα από τους μεγαλύτερους προβάτων (Σαρρής Κ., 2002).

Ως εκ τούτου το πρόβλημα στην Ελλάδα φαίνεται να επικεντρώνεται στους πληθυσμούς αιγών και προβάτων. Η συσχέτιση του νοσήματος στα ζωικά αυτά είδη με την βρουκέλλωση στον άνθρωπο και οι πιθανοί τρόποι μόλυνσης θα εξεταστούν στην παρούσα εργασία. Χωρίς να παραγνωρίζεται η σημασία της βρουκέλλωσης των βοοειδών, δεν αποτελεί αντικείμενο αυτής της μελέτης.

ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι 1) να καταγραφεί η επίπτωση της βρουκέλλωσης στους ανθρώπους κατά το χρονικό διάστημα 2007-2012 ανά νομό και περιφέρεια και να εκτιμηθούν παράγοντες κινδύνου, 2) να καταγραφεί ο επιπολασμός των θετικών εκτροφών και η επίπτωση των θετικών αιγών και προβάτων κατά το ίδιο χρονικό διάστημα ανά νομό και περιφέρεια, 3) να διερευνηθεί μια πιθανή σχέση μεταξύ των ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης και της νόσου στα αιγοπρόβατα, και 4) να εντοπιστούν οι περιοχές αυξημένου κινδύνου και να απεικονιστούν με τη βοήθεια μηχανογραφημένης χαρτογράφησης.

ΠΕΡΙΟΧΗ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη εκτάθηκε σε όλο τον Ελλαδικό χώρο και ως πληθυσμός μελέτης υπολογίστηκε ο μόνιμος πληθυσμός της χώρας όπως προέκυψε από την απογραφή του 2011. Η Ελλάδα είναι χώρα που βρίσκεται στη νοτιοανατολική Ευρώπη, στο νοτιότερο άκρο της Βαλκανικής χερσονήσου, στην Ανατολική Μεσόγειο. Συνορεύει στα βορειοδυτικά με την Αλβανία, στα βόρεια με τη Βουλγαρία και την πρώην Γιουγκοσλαβική Δημοκρατία της Μακεδονίας (Π.Γ.Δ.Μ.) και στα βορειοανατολικά με την Τουρκία. Διοικητικά η Ελλάδα διαιρείται σε 13 Περιφέρειες, οι οποίες χωρίζονται σε 51 νομούς.

ETHICS

Καμία εργασία με ανθρώπους δεν αναλήφθηκε για την μελέτη αυτή. Τα δεδομένα για τα ανθρώπινα κρούσματα βρουκέλλωσης αποστάληκαν ηλεκτρονικά, ύστερα από έγκριση σχετικού αιτήματος από τη Διοίκηση του ΚΕΕΛΠΝΟ και δεν περιέχουν πληροφορίες με τις οποίες θα μπορούσε να γίνει ταύτιση των κρουσμάτων. Τα δεδομένα σχετικά με τις θετικές εκτροφές και τα ζώα δεν περιέχουν πληροφορίες με τις οποίες μπορεί να γίνει ταύτιση των ιδιοκτητών των εκμεταλλεύσεων.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα πληθυσμιακά στοιχεία ανά περιφέρεια, νομό και δημοτικό διαμέρισμα, ταξινομημένα ανά φύλο, εθνικότητα και ηλικιακή ομάδα ελήφθησαν από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία με βάση την απογραφή του 2011. Από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία προέρχονται και τα στοιχεία που αφορούν την γεωγραφική έκταση δήμων, νομών και περιφερειών που χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να υπολογιστούν η πυκνότητα πληθυσμού και η κατά τόπους πυκνότητα αιγοπροβάτων. Τα στοιχεία που αφορούν τα κρούσματα βρουκέλλωσης με πληροφορίες για φύλο, ηλικία, τόπο διαμονής, εθνικότητα, κλινικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου, εργαστηριακά ευρήματα, προέρχονται από το ΚΕΕΛΠΝΟ βασισμένα στο σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων που εφαρμόζεται από το 2004. Τα στοιχεία που αφορούν τον αριθμό των σφαγών αμνών και εριφίων καθώς και το βάρος των σφάγιων παραχωρήθηκαν από τη Διεύθυνση Κτηνιατρικής Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων. Τα δεδομένα για τις θετικές εκτροφές και ζώα καθώς και ο συνολικός αριθμός εκτροφών και ζώων ανά νομό προέρχονται από το Τμήμα Ζωοανθρωπονόσων του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων και προκύπτουν από την εφαρμογή του Εθνικού προγράμματος ελέγχου και εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού στα αιγοπρόβατα. Τα δεδομένα των κρουσμάτων στην Κρήτη παραχωρήθηκαν από το Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, Περιφερειακό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας Κρήτης.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δειγμάτων έγινε με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος SPSS 19 IBM και Epi Info 7 CDC. Η επεξεργασία και ομαδοποίηση των στοιχείων έγινε σε λογιστικά φύλλα με το πρόγραμμα Microsoft Excel 2007, καθώς επίσης και η παραγωγή των αντίστοιχων γραφημάτων.

Ο έλεγχος των διαφορών των μέσων τιμών έγινε με t-student test για ανεξάρτητα δείγματα.

Η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ανθρώπινων κρουσμάτων ανά έτος σε κάθε νομό με τον αριθμό των θετικών εκτροφών ανά νομό καθώς και με τον αριθμό των θετικών ζώων, ανά έτος σε κάθε νομό έγινε με γραμμική παλινδρόμηση.

Η διαφορά στην επίπτωση ανάμεσα στους νομούς που διενεργείται εμβολιασμός των αιγοπροβάτων και στους υπόλοιπους που πραγματοποιείται έλεγχος και σφαγή των οροθετικών έγινε με Mann-Whitney U test. Αντίστοιχη σύγκριση του ποσοστού των θετικών εκτροφών μεταξύ της ζώνης εκρίζωσης και της ζώνης εμβολιασμών έγινε με Mann-Whitney-Wilcoxon.

Η σχέση μεταξύ της διενέργειας εμβολιασμών στους πληθυσμούς αιγοπροβάτων και εμφάνισης κρουσμάτων βρουκέλλωσης στους νομούς στους οποίους πραγματοποιείται πρόγραμμα ελέγχου της βρουκέλλωσης έγινε με τον συντελεστή ρ του Spearman.

Η σύγκριση γνωστών παραγόντων κινδύνου όπως η άμεση επαφή με τα ζώα, η πρόσφατη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, η άσκηση επαγγέλματος υψηλού κινδύνου και το πρόσφατο ταξίδι στο εξωτερικό εκτιμήθηκαν σε σχέση με το φύλο, την εθνικότητα και την ηλικιακή ομάδα με έλεγχο χ^2

ΧΩΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η παραγωγή των χαρτών πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Eri Info 7 και ArcGIS 9.1 ESRI. Αρχικά, δημιουργήθηκε ένας χάρτης σημείων (dot map) με βάση τον τόπο κατοικίας που δηλώθηκε από τους κάθε ασθενείς. Η γεωγραφική εντόπιση των κρουσμάτων βρουκέλλωσης έγινε σε όσα δείγματα υπήρχε καταχωρημένη πληροφορία. Οι γεωγραφικές συντεταγμένες σε κάθε περίπτωση αναφέρθηκαν με το ελεύθερο λογισμικό πρόγραμμα OpenStreetMap (www.OpenStreetMap.org), χρησιμοποιώντας τη διαθέσιμη πληροφορία από το μητρώο καταγεγραμμένων κρουσμάτων του ΚΕΕΛΠΝΟ, που αναφερόταν στην πόλη και το νομό κατοικίας.

Στη συνέχεια, δημιουργήθηκε ένας χάρτης κατανομής των συμβάντων ανά Νομό. Υπολογίστηκε η αθροιστική επίπτωση ανά 100,000 πληθυσμού σε κάθε νομό της χώρας και καταγράφηκε σε χωροπληθείς χάρτες για κάθε έτος μελέτης από το 2007 έως το 2012.

Αντίστοιχα για το ζωικό κεφάλαιο υπολογίστηκε ο επιπολασμός των θετικών εκτροφών ανά έτος και η αθροιστική επίπτωση σε οροθετικά ζώα και παράλληλα καταγράφηκαν σε χωροπληθείς χάρτες. Ο επιπολασμός των εκτροφών προκύπτει από το κλάσμα των θετικών εκτροφών ως αριθμητή και το μέσο όρο των εκτροφών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα ως παρανομαστή. Η μέση επίπτωση στα ζώα προκύπτει από το κλάσμα των θετικών ζώων ως αριθμητής και το σύνολο των ζώων που ελέγχθηκαν ορολογικά ως παρανομαστής. Επίσης υπολογίστηκε η ορολογική κάλυψη εκτροφών, η οποία αναφέρεται στο ποσοστό των εκτροφών από το μέσο όρο που δηλώθηκαν ότι συμμετέχουν στο πρόγραμμα, στις οποίες έχει γίνει μια φορά τουλάχιστον ορολογικός έλεγχος. Τέλος υπολογίστηκε η πυκνότητα αιγοπροβάτων που αναφέρεται στον αριθμό αιγών και προβάτων ανά Km² και καταγράφηκε σε χάρτη.

Για την καλύτερη αξιοποίηση των δεδομένων στα αιγοπρόβατα λόγω, περιορισμένων και ανεπαρκών στοιχείων, επιπρόσθετα χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία από το 1ο εξάμηνο του 2013 για να υπολογιστεί ο επιπολασμός ανά νομό και διοικητική περιφέρεια. Από το 2013 ξεκίνησε η εφαρμογή του προγράμματος με τη συμμετοχή ιδιωτών κτηνιάτρων, γεγονός που συνέβαλε στην αύξηση των αιμοδειγμάτων και των ελεγμένων εκτροφών ζώων.

ΑΠΟΤΕΛΕΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΒΡΟΥΚΕΛΛΩΣΗΣ

Κατά τη διάρκεια της μελέτης 927 κρούσματα βρουκέλλωσης δηλώθηκαν σύμφωνα με το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων που ισχύει από το 2004 του ΚΕΕΛΠΝΟ. Συνολικά το 67,60% (95%CI, 64,47-70,59) αφορούσε σε άρρενες, ενώ το 32,4% (95%CI, 29,41-35,53) σε γυναίκες.

Η μέση ηλικία των κρουσμάτων βρουκέλλωσης είναι **44 χρόνια (Std Dev 21,38)**. Τα μέτρα θέσης και τα μέτρα μεταβλητότητας που αφορούν την ηλικία των κρουσμάτων παρουσιάζονται συνοπτικά στους παρακάτω πίνακες σε σχέση με το φύλο και την εθνικότητα.

Ηλικία * φύλο	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
ΑΡΡΕΝ	623	26346	42,29	449,88	21,21	0	26	41	60	95	34
ΘΗΛΥ	299	14243	47,64	455,98	21,35	0	33	50	65	88	62

Ηλικία * εθνικότητα	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ	127	4511	35,52	311,38	17,65	1	22	32	46	82	28
ΕΛΛΗΝΑΣ	783	35481	45,31	469,20	21,66	0	30	47	63	95	37

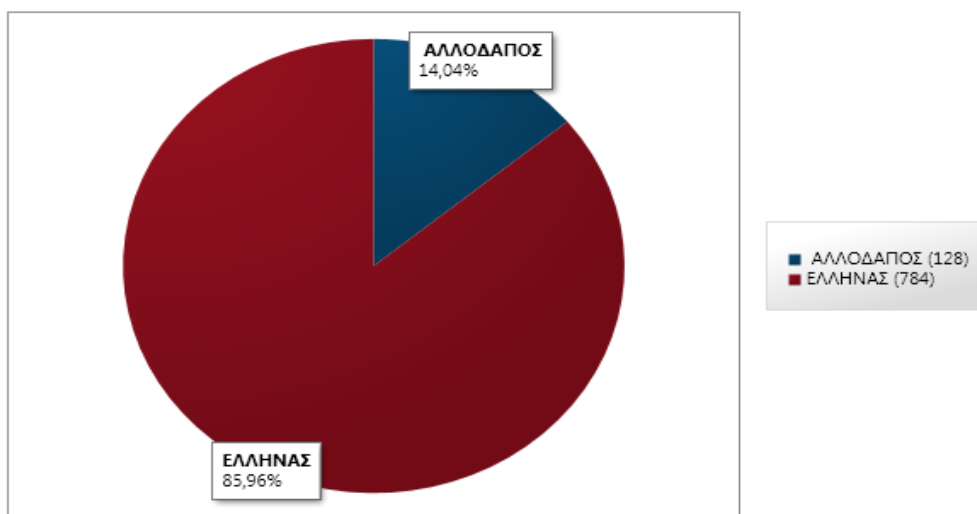
Πίνακας 6 Μέτρα θέσης και μεταβλητότητας της ηλικίας των κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε σχέση με το φύλο και την εθνικότητα

Από τους παραπάνω πίνακες η μέση ηλικία στους άνδρες είναι 42,29 έτη (Std Dev 21,21) και στις γυναίκες 47,64 έτη (Std Dev 21,35). Εξετάστηκε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των μέσων τιμών των ηλικιών μεταξύ των δύο φύλων των ασθενών. Είναι φανερό από τα περιληπτικά μέτρα θέσης και διασποράς η κατανομή των τιμών είναι κανονική τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Μετά από έλεγχο με t-test για ανεξάρτητα δείγματα βρέθηκε ότι υπάρχει **στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή της ηλικίας ανδρών και γυναικών(p=0,004)**. Η διάμεσος τιμή της ηλικίας για τους άνδρες ήταν 41 και στις γυναίκες 50.

Αντίστοιχα η μέση ηλικία για τους αλλοδαπούς είναι τα 35,52 έτη (Std Dev 17,65), ενώ για τους Έλληνες υπηκόους τα 45,31 έτη (Std Dev 21,66). Επιπλέον και στην περίπτωση αυτή

ελέγχθηκε αν υπάρχει **στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ηλικιών** των δύο ομάδων με t-test για ανεξάρτητα δείγματα και **επιβεβαιώθηκε και εδώ ότι υπάρχει ($p<0001$)**. Η διάμεσος τιμή της ηλικίας των αλλοδαπών είναι 32 έτη και των Ελλήνων 47 έτη.

Από τις 912 περιπτώσεις που υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία το 85,96% (95%CI, 83,5-88,12%) αφορούσε σε Έλληνες υπηκόους (784 κρούσματα). Στις περιπτώσεις των αλλοδαπών, οι 86 κατάγονταν από την Αλβανία (68,86%), οι 7 (5,6%) από το Πακιστάν και 5 (4%) από την Ρουμανία, ενώ αναφέρθηκαν περιπτώσεις Βούλγαρων, Ινδών, Μολδαβών, Ρώσων κ.α.. Επίσης από τις 36 περιπτώσεις που δήλωσαν πρόσφατο ταξίδι στο εξωτερικό στις 19 (59,38%) η χώρα προορισμού ήταν η Αλβανία, ενώ υπήρχαν και δύο περιπτώσεις Ελλήνων που ταξίδεψαν στην Αίγυπτο 2 μήνες πριν την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων.



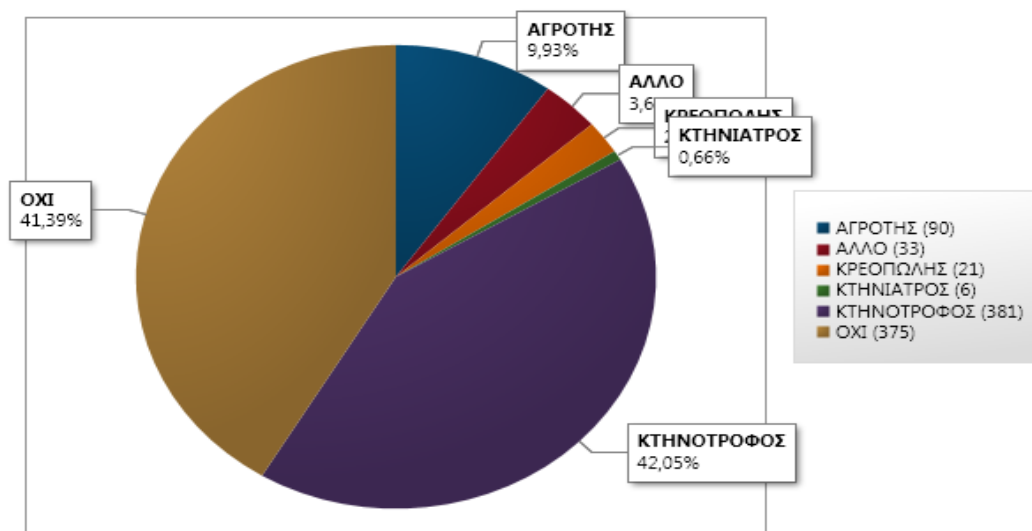
Διάγραμμα 2 Κατανομή απόλυτης συχνότητας και ποσοστού των δηλωθέντων κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε σχέση με την εθνικότητα, Ελλάδα, 2007-2012

Το υπεύθυνο παθογόνο απομονώθηκε σε 86 συνολικά ανθρώπινα κρούσματα και στο 86% (74 περιπτώσεις) ήταν η *B. melitensis*, αποτέλεσμα που συμπίπτει με το συμπέρασμα από άλλες μελέτες διεθνώς (Al Dahouk et al, 2007), (Papap G. et al, 2005), (Caporale et al, 1992), (Kansouzidou A. et al, 1996). Το είδος του ζώου με το οποίο είχαν έρθει πρόσφατα σε επαφή οι

ασθενείς ήταν κατά το μεγαλύτερο ποσοστό αιγοειδή και προβατοειδή. Τα κρούσματα που δήλωσαν ότι ήρθαν αποκλειστικά και μόνο με αίγες και πρόβατα αποτελούσαν το 73,03% του συνόλου που δήλωσαν ότι ήρθαν σε επαφή με ζώα.

Παράγοντες κινδύνου

Η άσκηση ή όχι επικίνδυνου επαγγέλματος κατά δήλωση των κρουσμάτων παρουσιάζεται συνοπτικά στο διάγραμμα 3. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούσαν κτηνοτρόφους και αγρότες, ενώ το 40,45% των κρουσμάτων δηλώνει ότι το επάγγελμα του δεν ήταν υψηλής επικινδυνότητας. Μετά από διαστρωμάτωση κατά φύλο φαίνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό στους άνδρες δηλώνει κτηνοτρόφος (45,11%), ενώ στις γυναίκες το μεγαλύτερο ποσοστό (53,26%) δεν απασχολείται με επάγγελμα υψηλής επικινδυνότητας.



Διάγραμμα 3. Κατανομή απόλυτης συχνότητας και ποσοστού των δηλωθέντων κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε σχέση με την άσκηση επαγγέλματος υψηλού κινδύνου στο σύνολο των ασθενών, Ελλάδα, 2007-2012

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων δηλώθηκε σε ποσοστό 57,91% (95%CI, 54,56-61,19), η επαφή με ζώα σε ποσοστό 60,93% (95%CI, 57,65-64,12) και το ταξίδι στο εξωτερικό 3,88% (95%CI, 2,77-5,39) στις περιπτώσεις που ήταν διαθέσιμη η πληροφορία.

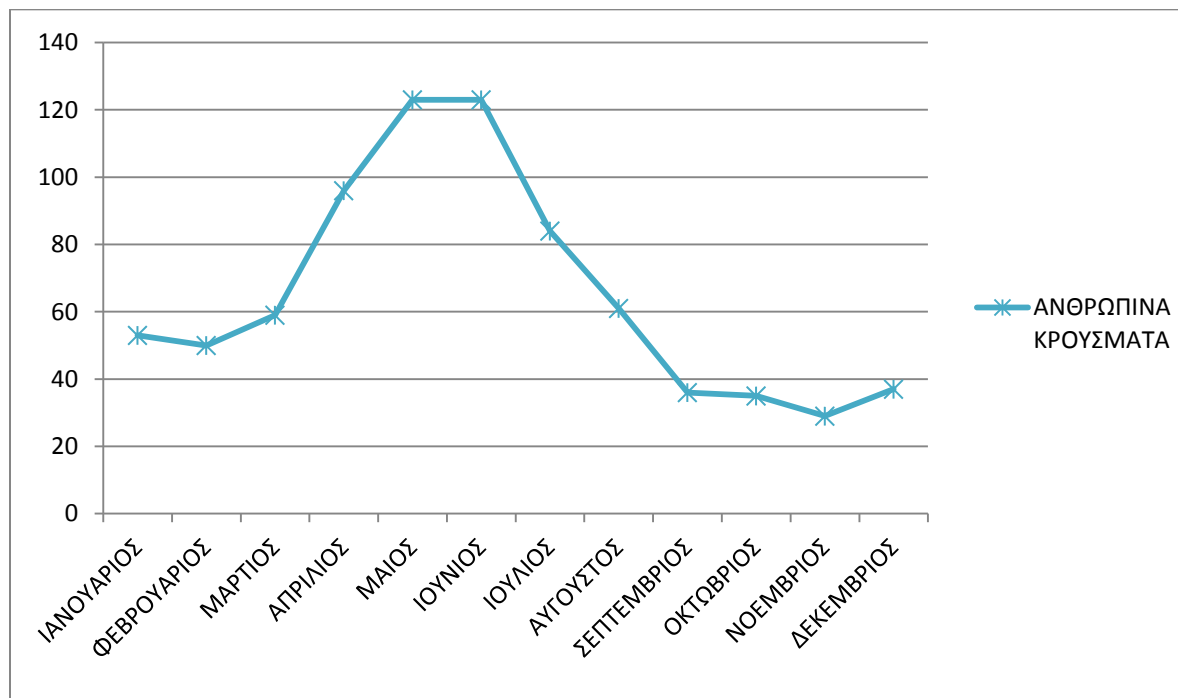
Στον πίνακα που ακολουθεί εμφανίζονται συνοπτικά τα περιγραφικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου των κρουσμάτων βρουκέλλωσης στην Ελλάδα για τα έτη 2007-2012

φύλο	Frequency	Percent	Cum. Percent	95% CI Lower	95% CI Upper
APPEN	626	67,60%	67,60%	64,47%	70,59%
ΘΗΛΥ	300	32,40%	100,00%	29,41%	35,53%
TOTAL	926	100,00%	100,00%		
εθνικότητα					
ΕΛΛΗΝΑΣ	784	84,57%	84,57%	82,05%	86,81%
ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ	128	13,81%	98,38%	11,69%	16,24%
Missing	15	1,62%	100,00%	0,94%	2,72%
TOTAL	927	100,00%	100,00%		
επαφή με ζώα					
ΝΑΙ	549	59,22%	59,22%	55,97%	62,40%
ΟΧΙ	352	37,97%	97,20%	34,85%	41,19%
Missing	26	2,80%	100,00%	1,88%	4,14%
TOTAL	927	100,00%	100,00%		
κατανάλωση γαλακτοκομικών					
ΝΑΙ	509	54,91%	54,91%	51,64%	58,14%
ΟΧΙ	370	39,91%	94,82%	36,76%	43,16%
Missing	48	5,18%	100,00%	3,88%	6,86%
TOTAL	927	100,00%	100,00%		
επάγγελμα υψηλού κινδύνου					
ΚΤΗΝΟΤΡΟΦΟΣ	381	42,05%	42,05%	38,82%	45,35%
ΟΧΙ	375	41,39%	83,44%	38,17%	44,68%

ΑΓΡΟΤΗΣ	90	9,93%	93,38%	8,10%	12,11%
ΑΛΛΟ	33	3,64%	97,02%	2,56%	5,13%
ΚΡΕΟΠΩΛΗΣ	21	2,32%	99,34%	1,48%	3,58%
ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΣ	6	0,66%	100,00%	0,27%	1,51%
TOTAL	906	100,00%	100,00%		
ταξίδι στο εξωτερικό					
OXI	849	91,59%	91,59%	89,56%	93,25%
Missing	42	4,53%	96,12%	3,32%	6,13%
NAI	36	3,88%	100,00%	2,77%	5,39%
TOTAL	927	100,00%	100,00%		
Παθογόνο					
B.abortus	12	5,85%	5,85%	3,06%	10,00%
B.melitensis	74	36,10%	41,95%	29,52%	43,08%
B.spp	119	58,05%	100,00%	50,97%	64,89%
TOTAL	205	100,00%	100,00%		

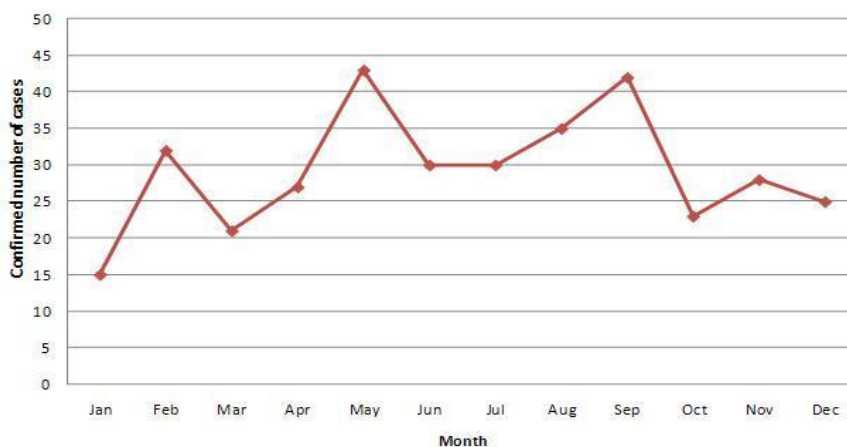
Πίνακας 7. Περιγραφικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου των κρουσμάτων βρουκέλλωσης στην Ελλάδα για τα έτη 2007-2012

Η βρουκέλλωση παρουσιάζει μια **εποχιακή κατανομή** στη διάρκεια του έτους και αυτή απεικονίζεται στο διάγραμμα 4. Είναι εμφανές ότι τα περισσότερα κρούσματα της νόσου παρουσιάζονται κατά τους μήνες Μάιο και Ιούνιο, ενώ τα λιγότερα κατά το τελευταίο τρίμηνο του έτους, διαπίστωση που δεν φαίνεται να συμφωνεί με την κατανομή των κρουσμάτων μηνιαίως στα Ευρωπαϊκά κράτη όπως φαίνεται στην εικόνα 1. Στο σύνολο των κρατών μελών χωρίς να παρατηρείται κάποια σημαντική εποχιακή κατανομή, μια δεύτερη περίοδος έξαρσης παρατηρείται κατά τους μήνες Αύγουστο και Σεπτέμβριο.



Διάγραμμα 4. Μηνιαία κατανομή δηλωμένων κρουσμάτων βρουκέλλωσης αναλογικά με το μήνα έναρξης συμπτωμάτων το χρονικό διάστημα 2007-2012

Seasonal distribution of reported confirmed human cases of brucellosis in reporting Member States, 2010



Source: Austria, Bulgaria, Czech Republic, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Portugal, Romania, Slovakia, Spain, Sweden and United Kingdom (N=351)

EFSA, ECDC: EU Summary Report 2010, EFSA Journal 2012;10(3):2597

Εικόνα 2. Εποχική κατανομή κρουσμάτων Βρουκέλλωσης σύνολο των κρατών μελών

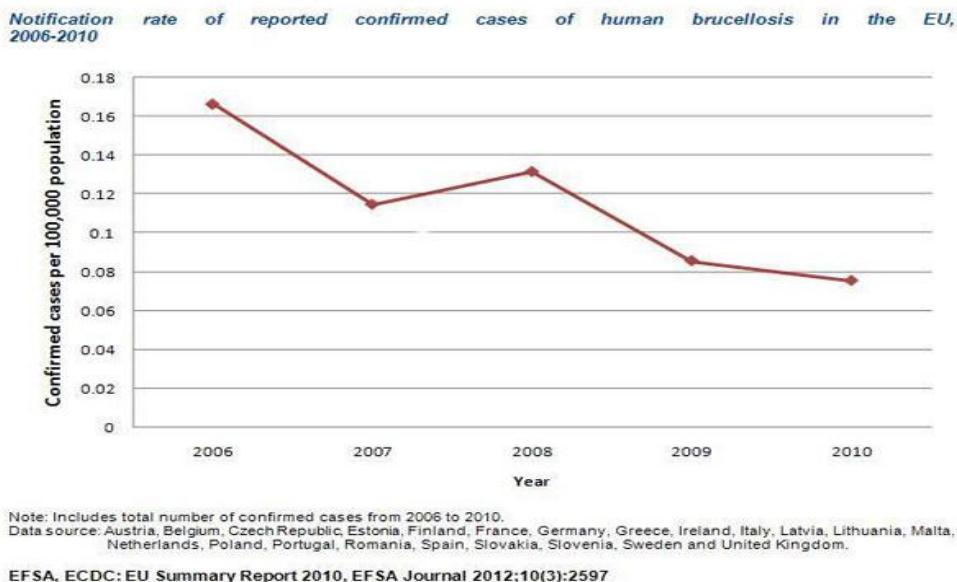
Επίπτωση

Στη συνέχεια υπολογίστηκε η αθροιστική επίπτωση ανά 100,000 πληθυσμού. Η επίπτωση της νόσου στο σύνολο της χώρας υπολογίστηκε βασιζόμενη στα κρούσματα που δηλώθηκαν τα έτη 2007 έως και 2012 με βάση τον πληθυσμό που προκύπτει από την απογραφή του 2011. Στον πίνακα παρουσιάζεται η **μέση συνολική αλλά και η κατά έτος επίπτωση** της βρουκέλλωσης για τα παραπάνω έτη.

	2007-2012	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Επίπτωση (κρούσματα/100.000)	1,43	1,36	3,17	1,04	0,89	0,97	1,14

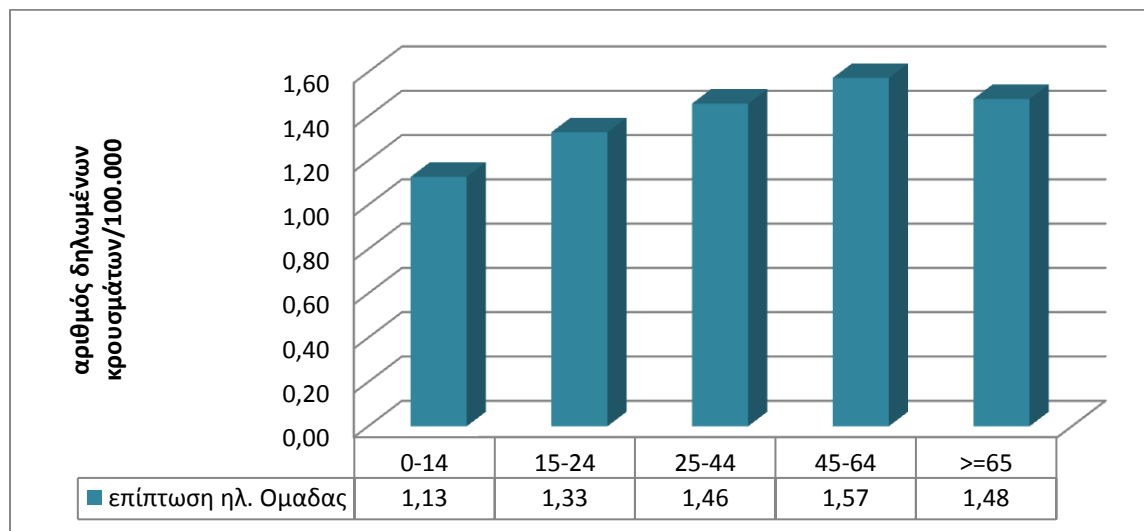
Η μεγάλη αύξηση της επίπτωσης το 2008 οφείλεται κυρίως σε μία μεγάλη επιδημία στη Θάσο με 104 κρούσματα, που προκλήθηκε λόγω κατανάλωσης μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, τα οποία κυκλοφόρησαν τοπικά στο νησί κατά την περίοδο του Πάσχα (Karagiannis I, et al, 2008). Παρατηρείται επίσης μετά από το έτος αυτό μια αισθητή μείωση της επίπτωσης τα επόμενα χρόνια.

Στο παρακάτω γράφημα απεικονίζεται η επίπτωση των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά 100.000 πληθυσμού στην Ευρώπη για το χρονικό διάστημα 2006-2010. Είναι εμφανές ότι η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση της νόσου στην Ελλάδα ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη του συνόλου των κρατών της Ευρωπαϊκής Ένωσης για το ίδιο χρονικό διάστημα



Εικόνα 3. Επίπτωση των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά 100.000 πληθυσμού στην Ευρώπη για το χρονικό διάστημα 2006-2010

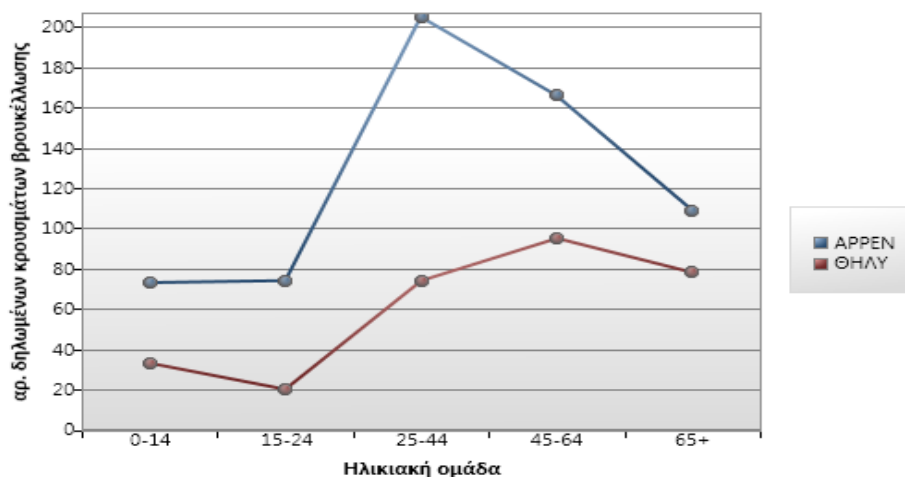
Η μέση επίπτωση της βρουκέλλωσης **ανά ηλικιακή ομάδα** στο σύνολο της χώρας για το χρονικό διάστημα 2007-1012, παρουσιάζεται στον παρακάτω διάγραμμα.



Διάγραμμα 5. Μέση επίπτωση της βρουκέλλωσης ανά ηλικιακή ομάδα στο σύνολο της χώρας για το χρονικό διάστημα 2007-1012

Είναι εμφανές ότι παρόλο που δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές, υπάρχει μια σαφής αύξηση της επίπτωσης στις μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά και ένα αρκετά υψηλό ποσοστό μόλυνσης στην ηλικία 0-14, που μπορεί να σχετίζεται με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ή την στενή επαφή των παιδιών των κτηνοτρόφων με τα αιγοπρόβατα.

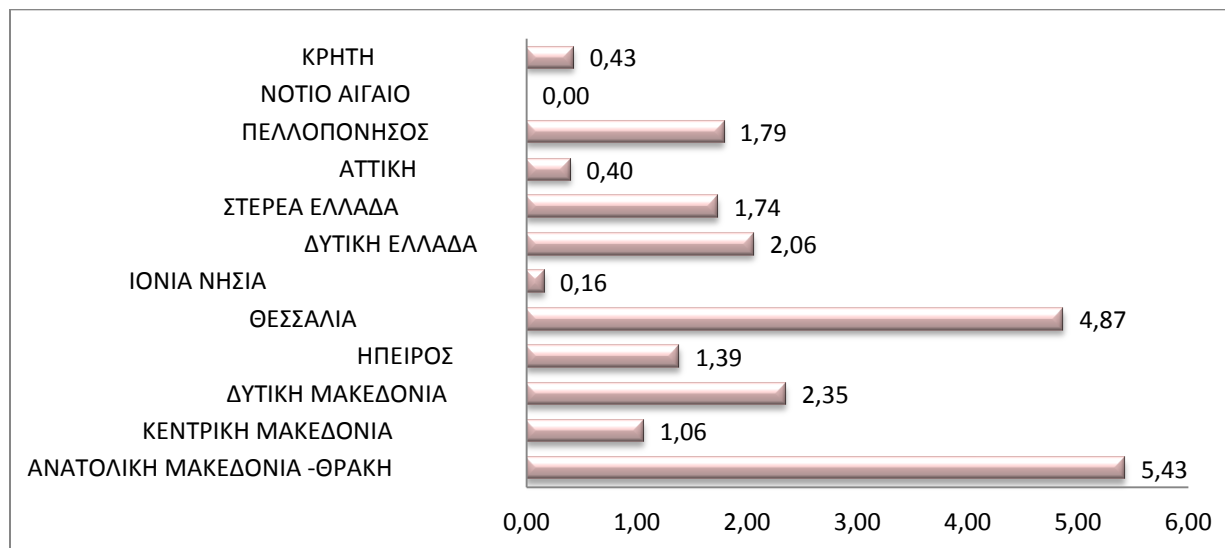
Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών από βρουκέλλωση είναι διαφορετική μεταξύ ανδρών και γυναικών (Διάγραμμα 6).



Διάγραμμα 6 Κατανομή δηλωμένων κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Ελλάδα, 2007-2012

Η μέση συνολική ετήσια επίπτωση την περίοδο 2007-2012 ήταν 1,97/100.000 άρρενες και 0,91 κρούσματα/100.000 θήλυσ.

Επιπλέον εκτιμήθηκε η μέση ετήσια επίπτωση (κρούσματα ανά 100,000 πληθυσμού) της βρουκέλλωσης ανά γεωγραφικό διαμέρισμα κατοικίας ασθενούς, Ελλάδα, 2007-2012 και παρουσιάζεται στο διάγραμμα 7.



Διάγραμμα 7. Μέση ετήσια επίπτωση (κρούσματα ανά 100,000 πληθυσμού) της βρουκέλλωσης ανά γεωγραφικό διαμέρισμα κατοικίας ασθενούς, Ελλάδα, 2007-2012

Η μεγάλη τιμή της μέσης επίπτωσης στο γεωγραφικό διαμέρισμα της Ανατολικής Μακεδονίας-Θράκης διαμορφώνεται λόγω της επιδημίας στη Θάσο, εξαιτίας της κατανάλωσης μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων την περίοδο του Πάσχα το 2008. Αντίθετα η Θεσσαλία εμφανίζει την μεγαλύτερη επίπτωση (4,87/100,000) και ακολουθεί η Δυτική Μακεδονία (2,35/100,000) και η Δυτική Ελλάδα (2,06/100,000)

Στον πίνακα που ακολουθεί αποτυπώνεται διαχρονικά η ετήσια επίπτωση και η απόλυτη συχνότητα των κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά νομό στην Ελλάδα για όλα τα χρόνια της μελέτης. Την υψηλότερη τιμή επίπτωσης εμφανίζει ο νομός Τρικάλων (8,52/100000). Αξιοσημείωτα μεγάλη επίπτωση παρατηρείται στη Λάρισα (4,57/100000) στη Φλώρινα 4,21/100000), στη Μαγνησία (3,93/100000), στη Θεσπρωτία (3,82/100000), στην Αργολίδα (3,78/100000) στη Δράμα (3,39/100000), στην Ηλεία (3,35/100000) και στην Αιτωλοακαρνανία με (3/100000). Μηδενική επίπτωση βάση των επίσημα δηλωμένων στοιχείων έχουν τα Ιόνια νησιά με εξαίρεση τη Κέρκυρα, η περιοχή του Νοτίου Έβρου και η Σαμοθράκη, οι Κυκλάδες, τα Δωδεκάνησα και ο Νομός Λασιθίου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΑΙΓΟΠΡΟΒΑΤΑ

Τη χρονική περίοδο 2007-2012, αλλά και το 1^ο εξάμηνο του 2013 113.047 κτηνοτροφικές εκμεταλλεύσεις αιγοπροβάτων συμμετείχαν κατά μέσο όρο στο πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού, στις οποίες αντιστοιχούσαν κατά μέσο όρο 13.966.455 αιγοπρόβατα. Από τα παραπάνω 20.436 εκτροφές και 612.067 αιγοπρόβατα ελέγχθηκαν ορολογικά στο σύνολο των ετών. Η μέση πυκνότητα αιγοπροβάτων ανά Km² ήταν 120,39 με την χαμηλότερη τιμή να παρατηρείται στην περιοχή του Βόρειου Έβρου (19,7 ζώα/Km²) και την υψηλότερη στο Νομό Ρεθύμνου (911,8 ζώα/Km²).

Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα **το συνολικό ποσοστό των θετικών εκτροφών στη χώρα ήταν 4,80% και το ποσοστό (συνολική αθροιστική επίπτωση) θετικών ζώων 1,27%.**

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η εξέλιξη της νόσου στα αιγοπρόβατα κατά τη διάρκεια των ετών διεξαγωγής της μελέτης.

ΕΤΟΣ	ΕΚΤΡΟΦΕΣ ΣΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	ΕΚΤΡΟΦΕΣ ΠΟΥ ΕΞΕΤΑΣΤΗΚΑΝ	ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΚΤΡΟΦΕΣ	ΝΕΕΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΚΤΡΟΦΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΚΤΡΟΦΩΝ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΘΗΚΑΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΚΤΡΟΦΩΝ	ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΚΤΡΟΦΕΣ
2007	124173	1196	53	5	4,43	0,04	0,42
2008	89314*	1441	106	26	7,36	0,12	1,80
2009	116290	715	24	2	3,36	0,02	0,28
2010	113433	833	51	17	6,12	0,04	2,04
2011	125624	7290	256	7	3,51	0,20	0,10
2012	128564	2361	112	1	4,74	0,09	0,04
2013**	128564	7709	381	0	4,94	0,30	0,00
ΣΥΝΟΛΟ	113047	20436	981	58	4,80	0,87	0,28

*Δεν περιλαμβάνονται στοιχεία από νομούς Περίας, Κιλκίς, Ιωαννίνων, Ζακύνθου, Ευβοίας, Φθιώτιδας, Αργολίδας, Χίου, Χανίων, Ηρακλείου Ρεθύμνου.**Στοιχεία 1^{ου} εξαμήνου

Πίνακας 9 Εξέλιξη της νόσου στα αιγοπρόβατα στην Ελλάδα κατά τη διάρκεια των ετών 2007-2012

Τα παραπάνω δεδομένα προέρχονται από το σύνολο της χώρας και αφορούν τόσο περιοχές με καθεστώς εκρίζωσης, όσο και περιοχές όπου διενεργείται εμβολιασμός αιγοπροβάτων.

Τα έτη 2008, 2009 και 2010 δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τον ορολογικό έλεγχο σε εκμεταλλεύσεις αιγοπροβάτων, εκτός από αυτές που πραγματοποιήθηκαν στη ζώνη εκρίζωσης. Το 2012 ζητήθηκε από την Κεντρική Υπηρεσία του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων η καταγραφή των ελεγμένων με ορολογικό έλεγχο εκμεταλλεύσεων αιγοπροβάτων και στη ζώνη εμβολιασμού, συνεπώς η πληροφορία είναι διαθέσιμη αναδρομικά και για το 2011.

Το 2007 ο επιπολασμός διαμορφώνεται κυρίως λόγω των ορολογικών ελέγχων στη Θεσσαλία (επιπολασμός 24,66%), στην Κρήτη (επιπολασμός 25,44%), στον Πειραιά και στα νησιά (6,25), αλλά και στην Κεφαλονιά με 2 εστίες βρουκέλλωσης (επιπολασμός 18,19%).

Το 2008 το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό θετικών εκτροφών οφείλεται σε επιδημίες στο Νομό Λασιθίου με 36 συνολικά θετικές εκτροφές εκ των οποίων οι 14 νέες, και στα Δωδεκάνησα με 65 συνολικά και 11 νέες θετικές εκτροφές.

Το 2010 13 νέες θετικές εστίες βρουκέλλωσης αποκαλύφθηκαν στο Νομό Ηρακλείου (περιοχή Αρμανώγεια), και 2 στη Ρόδο. Παράλληλα στο Νομό Λασιθίου έγινε επανέλεγχος σε 22 προϋπάρχουσες θετικές εκτροφές. Οι παρατηρήσεις αυτές μπορούν να αιτιολογήσουν το υψηλό ποσοστό θετικών εκτροφών του έτους.

Το 2011 συνεχίζεται η οροεπιδημιολογική διερεύνηση στην περιοχή των Αρμανωγείων στο Ηράκλειο που θα αποκαλύψει 6 νέες θετικές εκμεταλλεύσεις. Αντίστοιχη κατάσταση και στα Δωδεκάνησα όπου ο επιπολασμός διατηρείται (20%) λόγω των επανελέγχων σε παλιές θετικές εστίες. Στις περιοχές με πρόγραμμα ελέγχου του μελιταίου πυρετού ο Νομός Λαρίσης (12,4%), ο Νομός Σερρών (9,3%), ο Νομός Ξάνθης (8,4%), ο Νομός Κοζάνης (6,5%) και οι Νομοί Ευρυτανίας και Θεσσαλονίκης με 5,6% εμφανίζουν το μεγαλύτερο επιπολασμό θετικών εκτροφών επιπολασμό.

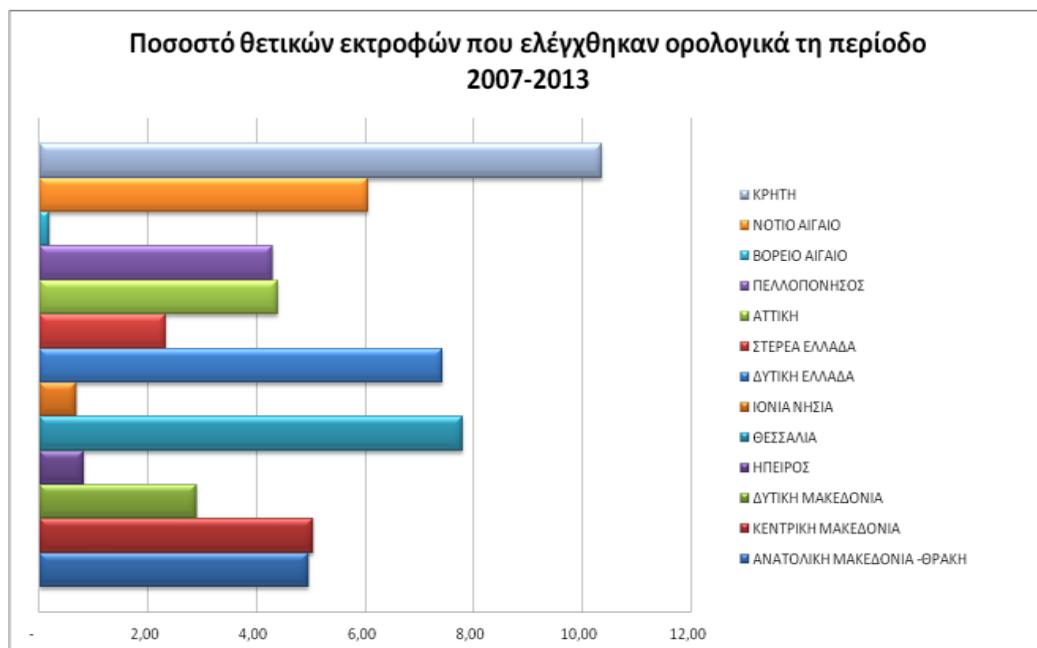
Το 2012 οι νομοί Ξάνθης και Σερρών διατηρούν σε ψηλά επίπεδα 9,5% και 15,9% αντίστοιχα, ενώ στην Κοζάνη ο επιπολασμός υποχωρεί (4,7%). Η Λάρισα, Φωκίδα, η Αργολίδα και η Αρκαδία έχουν πολύ ψηλό επιπολασμό (20%, 9,1%, 61,5% και 40% αντίστοιχα), αλλά σε λίγα δείγματα. Στη Ζώνη εκρίζωσης στο Νομό Δωδεκανήσων και στο Ηράκλειο ο επιπολασμός παραμένει ψηλά (19,2% και 18,4% αντίστοιχα), λόγω των επανελέγχων σε παλιές θετικές εστίες.

Διαχρονικά στα έτη της μελέτης, **περιοχές με μηδενικό ποσοστό θετικών εκτροφών** είναι η Σάμος οι Κυκλάδες, η Λευκάδα, και η Ζάκυνθος. Με πολύ χαμηλό επιπολασμό θετικών εκτροφών εντοπίστηκαν περιοχές, όπως αυτή του Νότιου Έβρου συμπεριλαμβανομένης και της Σαμοθράκης (0,12%), της Κέρκυρας (0,31%), της Χίου (0,89%), των Ιωαννίνων (0,42%)-αλλά και μικρό ποσοστό οροεπιδημιολογικής διερεύνησης-και του Νομού Άρτας, που όμως δεν δηλώθηκαν εκτροφές με θετικά ζώα, αλλά παρόλα αυτά εντοπίστηκαν θετικά ζώα από τα στοιχεία του Κτηνιατρικού Εργαστηρίου Ιωαννίνων τα έτη 2011-2012

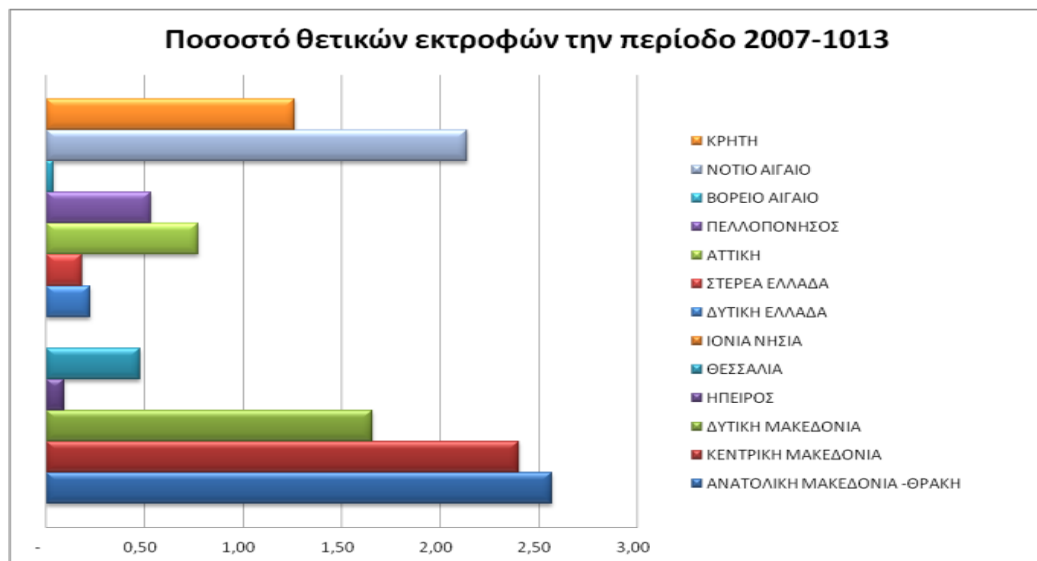
Από την επεξεργασία των στοιχείων προκύπτουν επίσης ενδιαφέροντα αποτελέσματα σε σχέση με το **ποσοστό κάλυψης με ορολογικούς ελέγχους** των εκτροφών τόσο σε περιοχές που διενεργείται εκρίζωση, όσο και σε αυτές που εκτελείται πρόγραμμα εμβολιασμών. Σε πολλές περιπτώσεις το ποσοστό αυτό είναι πολύ χαμηλό και ασφαλώς δεν μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστο για την ορθή εκτίμηση των επιδημικών δεικτών.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα στη ζώνη εμβολιασμού είναι στην Ημαθία με 0,45%, στη Θεσπρωτία με 1,8% και ταυτόχρονα ιδιαίτερα υψηλή μέση επίπτωση βρουκέλλωσης (3,93/100.000), σε όλους στους Νομούς στην Περιφέρεια Θεσσαλίας (6,1%), η οποία μάλιστα εμφανίζει από τις υψηλότερες τιμές επίπτωσης διαχρονικά 4,87/100.000. Στην Αιτωλοακαρνανία και στην Βοιωτία έχουν ελεγχθεί ορολογικά 33 και 2 αντίστοιχα εκμεταλλεύσεις αιγοπροβάτων συνολικά, όταν η μέση επίπτωση είναι 2,71/100000 και 2,06/100.000 αντίστοιχα.

Ανάλογη εικόνα παρατηρείται και στη ζώνη εκρίζωσης, στην οποία επιπλέον δεν είναι δυνατόν να διασταυρωθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα σε ποιες περιπτώσεις ο ορολογικός έλεγχος αφορούσε πρωταρχική διερεύνηση ή εργαστηριακό επανέλεγχο. Στη Λέσβο, στα Χανιά, στο Ρέθυμνο και στην Κεφαλονιά παρατηρούνται τα χαμηλότερα ποσοστά ορολογικού ελέγχου των δηλωμένων εκτροφών 2,33%, 1,17%, 5,97% και 10% αντίστοιχα.



Διάγραμμα 8. Ποσοστό θετικών εκτροφών από αυτές που ελέγχθηκαν ορολογικά



Διάγραμμα 9. Ποσοστό θετικών εκτροφών επί του συνόλου των δηλωμένων

Διαχρονικά πάντως το ποσοστό των θετικών εκτροφών στην Κρήτη μειώνεται συν το χρόνο. Το 25,44% που καταγράφηκε το 2007 έφτασε στο 2,83% το πρώτο εξάμηνο του 2013. Καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση του ποσοστού αυτού διαδραματίζει η επιδημία στα Αρμανώγια το 2010 και κάποιες παλιές ενδημικές εστίες, οι οποίες απαιτούν συχνό επανέλεγχο με αιμοληψίες από τις θετικές εκτροφές. Λόγω ιδιαίτερων κοινωνικών και ηθολογικών συνθηκών παραμένουν ενεργές παρά τις προσπάθειες των κατά τόπους κτηνιατρικών υπηρεσιών

Ανάλογη διαπίστωση παρατηρείται και στα Ιόνια νησιά και στα νησιά του Βορείου Αιγαίου. Κάποιες επιδημίες που εντοπίστηκαν το 2007 και 2008 στην Κεφαλονιά αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά, ώστε σήμερα το ποσοστό των θετικών εκτροφών να είναι μηδενικό. Στη Χίο οι δύο θετικές εκτροφές το 2007 έφτασαν τις μηδέν το 2012, ωστόσο ανησυχητικό μπορεί να θεωρηθεί το ένα θετικό κρούσμα Στη Χίο και άλλο ένα στην Κέρκυρα την ίδια χρονιά.

Στα Δωδεκάνησα διατηρείται σε όλα τα χρόνια τα μελέτης ένα σταθερό ποσοστό θετικών εκτροφών κυρίως λόγω των ενδημικών εστιών στη Ρόδο (14,32% το 2008 και 19,19% το 2012). Ομοίως και στην Περιφέρεια του Πειραιά και Νήσους, όπου το ποσοστό των θετικών εκτροφών (3,88% διαχρονικά) διαμορφώνεται από μία θετική εκτροφή.

Στις περιοχές τις οποίες εφαρμόζεται πρόγραμμα εμβολιασμών πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη Δράμα όπως και στην Ξάνθη που εντοπίζεται πολύ υψηλό ποσοστό θετικών εκτροφών τα τελευταία χρόνια 27,92% και 13,05% αντίστοιχα. Πιθανόν το ποσοστό αυτό να οφείλεται και σε ελεύθερη διακίνηση μολυσμένου ζωικού κεφαλαίου από τις γείτονες χώρες.

Στην Κεντρική Μακεδονία ο Νομός Σερρών με 10,70% επιπολασμό την τελευταία τριετία φαίνεται να παρουσιάζει αναδυόμενες εστίες και 8 νέα κρούσματα το ίδιο διάστημα. Στη Δυτική Μακεδονία ο Νομός Φλώρινας με 6,77%, όπως επίσης και ο Νομός Θεσπρωτίας στην Ήπειρο με 16,67% το 1^ο εξάμηνο του 2013 πρέπει να προσεχτούν

Στις Περιφέρειες της Θεσσαλίας και της Δυτικής Ελλάδας, οι οποίες διαχρονικά παρουσιάζουν πολύ υψηλές τιμές επίπτωσης 4,87/100.000 και 2,06/100,000 το πρόγραμμα οροεπιδημιολογικής διερεύνησης εφαρμόζεται σπασμωδικά, χωρίς να μπορεί να οδηγήσει ενδεχομένως στην αποκάλυψη κάποιων ενδημικών εστιών ή στην πρόληψη επιδημιών

Αντίστοιχη εκτίμηση μπορεί να γίνει και στη Βοιωτία με την Εύβοια, όπου τα τελευταία δύο χρόνια καταγράφουν από 12 ανθρώπινα κρούσματα βρουκέλλωσης . Στη Φθιώτιδα παρατηρείται ένα σχετικά υψηλό ποσοστό θετικών εκτροφών το 2013 (4,5%), ενώ στην περιφέρεια Αττικής, μόνο η Δυτική Αττική φαίνεται να έχει πρόβλημα με θετικές εκτροφές μελιταίου πυρετού (4,88% διαχρονικά)

Τέλος στην Πελοπόννησο όλοι οι νομοί αντιμετωπίζουν πρόβλημα μελιταίου, αλλά κυρίως οι νομοί Αργολίδας και Αρκαδίας φαίνεται να δικαιολογούν την επίπτωση που εμφανίζουν με την αποκάλυψη θετικών εκτροφών τα τελευταία χρόνια.

Ακολουθούν πίνακες με τα συγκεντρωτικά περιγραφικά στοιχεία της νόσου στα αιγοπρόβατα ανά νομό και περιφέρεια για το χρονικό διάστημα 2007-2013.

Ο επιπολασμός στις εκτροφές που ελέγχθηκαν αναφέρεται στο ποσοστό των θετικών εκτροφών στο σύνολο των εκτροφών που ελέγχθηκαν ορολογικά.

Επιπολασμός εκτροφών προκύπτει από το κλάσμα των θετικών εκτροφών ως αριθμητή και το μέσο όρο των εκτροφών που συμμετείχαν στο πρόγραμμα ως παρανομαστή.

Μέση επίπτωση στα ζώα προκύπτει από το κλάσμα των θετικών ζώων ως αριθμητής και το σύνολο των ζώων που ελέγχθηκαν ορολογικά ως παρανομαστής.

Η κάλυψη εκτροφών αναφέρεται στο ποσοστό των εκτροφών από το μέσο όρο που δηλώθηκαν ότι συμμετέχουν στο πρόγραμμα, στις οποίες έχει γίνει μια φορά τουλάχιστον ορολογικός έλεγχος.

Πυκνότητα αιγοπροβάτων αναφέρεται στον αριθμό ζώων ανά Km²

Π Μ Σ Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΝΟΜΟΣ	ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΕΚΤΡΟΦΩΝ που ελέγχθηκαν	ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΕΚΤΡΟΦΩΝ	ΜΕΣΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΑ ΖΩΑ	ΚΑΛΥΨΗ ΕΚΤΡΟΦΩΝ	ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΔΙΟΠΡΟΒΑΤΩΝ
ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ - ΘΡΑΚΗ	ΔΡΑΜΑ	27,92	4,51	6,37	16,17	57,38
	ΝΟΤΙΟΣ ΕΒΡΟΣ	0,12	0,10	0,33	86,02	-
	ΒΟΡΕΙΟΣ ΕΒΡΟΣ	1,64	1,08	1,06	65,76	19,78
	ΚΑΒΑΛΑ	-	-	5,36	8,19	124,37
	ΞΑΝΘΗ	13,05	8,08	2,77	61,86	127,55
	ΡΟΔΟΠΗ	1,04	0,66	4,22	63,30	115,47
	ΣΥΝΟΛΟ	4,96	2,57	1,89	51,73	79,30
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΗΜΑΘΙΑ	25,00	0,11	8,64	0,45	65,81
	ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	3,45	2,11	1,29	61,32	99,08
	ΚΙΛΚΙΣ	2,72	2,72	2,21	99,73	91,01
	ΠΙΕΡΙΑ	2,99	0,33	1,50	11,12	131,11
	ΠΕΛΛΑ	5,95	0,56	0,57	9,38	106,31
	ΣΕΡΡΕΣ	10,70	5,65	4,70	52,78	99,14
	ΧΑΛΚΙΔΙΚΗ	2,47	2,65	0,54	107,24	82,07
	ΣΥΝΟΛΟ	5,04	2,40	1,80	47,60	90,92
ΔΥΤΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΓΡΕΒΕΝΑ	4,09	1,30	2,38	31,90	52,35
	ΚΑΣΤΟΡΙΑ	1,26	1,20	0,68	95,59	54,88
	ΚΟΖΑΝΗ	3,19	1,11	1,35	34,73	80,91
	ΦΛΩΡΙΝΑ	3,50	3,52	0,86	100,35	77,88
	ΣΥΝΟΛΟ	2,89	1,66	1,25	57,32	68,63
ΗΠΕΙΡΟΣ	ΑΡΤΑ	-	-	1,10	5,48	109,61
	ΘΕΣΠΡΩΤΙΑ	4,76	0,09	14,19	1,80	153,25
	ΙΩΑΝΝΙΝΑ	0,42	0,07	1,39	17,16	64,60
	ΠΡΕΒΕΖΑ	1,38	0,21	0,74	14,95	265,62
	ΣΥΝΟΛΟ	0,81	0,09	1,74	11,25	104,95
ΘΕΣΣΑΛΙΑ	ΚΑΡΔΙΤΣΑ	3,26	0,08	1,87	2,47	89,01
	ΛΑΡΙΣΑ	11,03	0,53	11,12	4,76	211,03
	ΜΑΓΝΗΣΙΑ	3,77	0,37	0,82	9,85	69,29
	ΤΡΙΚΑΛΑ	8,33	0,92	11,03	11,08	92,14
	ΣΥΝΟΛΟ	7,80	0,48	6,46	6,10	132,84
ΙΟΝΙΑ ΝΗΣΙΑ	ΖΑΚΥΝΘΟΣ	-	-	-	78,07	26,86
	ΚΕΡΚΥΡΑ	0,31	0,34	0,01	108,78	22,63
	ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ	3,94	0,39	0,06	9,99	234,51
	ΛΕΥΚΑΔΑ	-	-	-	33,24	46,40
	ΣΥΝΟΛΟ	0,67	0,27	0,03	40,70	108,72
ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ	ΑΙΤΩΛΟΑΚΑΡΝΑΝΙΑ	6,06	0,02	20,17	0,31	215,85
	ΑΧΑΪΑ	5,78	0,38	6,58	6,60	181,29
	ΗΛΕΙΑ	10,65	0,50	8,00	4,65	149,83
ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ	ΣΥΝΟΛΟ	7,42	0,22	8,82	3,02	190,63
	ΒΟΙΩΤΙΑ	50,00	0,05	7,67	0,11	85,75
	ΕΥΒΟΙΑ	1,55	0,09	2,34	5,49	78,86
	ΕΥΡΥΤΑΝΙΑ	3,05	0,55	0,98	18,21	42,33
	ΦΘΙΩΤΙΔΑ	2,44	0,21	2,67	8,70	65,45
ΑΤΤΙΚΗ	ΦΩΚΙΔΑ	1,01	0,07	0,27	7,31	66,20
	ΣΥΝΟΛΟ	2,33	0,18	2,54	7,84	64,53
	ΑΝΑΤ. ΑΤΤΙΚΗ	-	-	1,19	3,44	-
	ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	6,31	9,66	-
	ΒΟΡΕΙΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	11,11	-
	ΔΥΤΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	150,00	-
	ΝΟΤΙΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	100,00	-
	ΠΕΙΡΑΙΑΣ & ΝΗΣΟΙ	3,88	1,38	2,59	35,50	-
	ΔΥΤ. ΑΤΤΙΚΗ	4,88	3,02	3,86	61,80	-
	ΣΥΝΟΛΟ	4,39	0,77	3,19	17,61	92,07
ΠΕΛΛΟΠΟΝΗΣΟΣ	ΑΡΓΟΛΙΔΑ	62,50	0,88	13,77	1,40	97,99
	ΑΡΚΑΔΙΑ	11,86	0,30	12,54	2,55	57,49
	ΚΟΡΙΝΘΟΣ	1,14	0,09	2,03	8,00	75,70
	ΛΑΚΩΝΙΑ	3,97	0,27	3,80	6,79	61,32
	ΜΕΣΣΗΝΙΑ	2,43	0,79	2,38	32,57	58,03
	ΣΥΝΟΛΟ	4,29	0,53	5,41	12,41	64,86
ΒΟΡΕΙΟ ΑΙΓΑΙΟ	ΛΕΣΒΟΣ	-	-	0,93	2,33	211,12
	ΧΙΟΣ	0,89	0,73	-	81,67	40,37
	ΣΑΜΟΣ	-	-	-	117,21	53,76
ΝΟΤΙΟ ΑΙΓΑΙΟ	ΣΥΝΟΛΟ	0,18	0,04	0,01	22,42	137,61
	ΚΥΚΛΑΔΕΣ	-	-	-	24,70	97,59
	ΔΩΔΕΚΑΝΗΣΑ	12,90	8,79	1,36	68,13	62,06
ΚΡΗΤΗ	ΣΥΝΟΛΟ	6,06	2,14	0,97	35,25	79,35
	ΧΑΝΙΑ	1,86	0,11	0,01	5,97	255,63
	ΗΡΑΚΛΕΙΟ	11,37	1,22	0,78	10,72	335,32
	ΛΑΣΙΘΙ	12,18	7,02	0,16	57,62	115,80
	ΡΕΘΥΜΝΟ	9,72	0,11	1,62	1,17	911,28
	ΣΥΝΟΛΟ	10,36	1,26	0,53	12,16	295,65
ΣΥΝΟΛΟ		4,80	0,87	1,27	18,08	120,39

Πίνακας 10 Συνοπτικά συγκεντρωτικά στοιχεία του προγράμματος ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης αιγών και προβάτων ανά νομό την περίοδο 2007-2013

Π Μ Σ Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

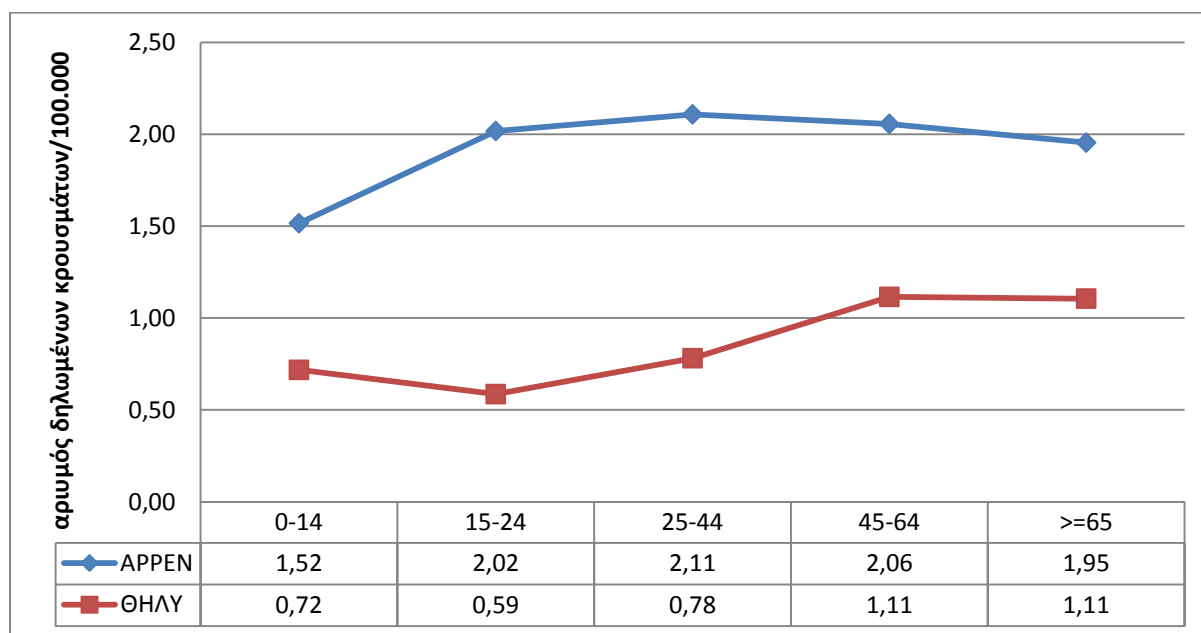
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΝΟΜΟΣ	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	ΕΠΙΠΛΑΣΜΟΣ ΕΚΤΡΟΦΩΝ που ελέγχθηκαν
ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ - ΘΡΑΚΗ	ΔΡΑΜΑ	-	-	-	-	-	-	27,92	27,92
	ΝΟΤΙΟΣ ΕΒΡΟΣ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,41	0,12
	ΒΟΡΕΙΟΣ ΕΒΡΟΣ	-	-	-	-	1,36	0,00	4,44	1,64
	ΚΑΒΑΛΑ	-	-	-	-	-	-	0,00	0,00
	ΞΑΝΘΗ	-	-	-	-	8,40	9,52	20,00	13,05
	ΡΟΔΟΠΗ	-	-	-	-	0,32	1,79	1,98	1,04
ΣΥΝΟΛΟ	0,00	0,00	0,00	0,00	2,42	2,70	10,16	4,96	
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΗΜΑΘΙΑ	-	-	-	-	100,00	0,00	0,00	25,00
	ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ	-	-	-	-	5,19	2,73	0,00	3,45
	ΚΙΛΚΙΣ	-	-	-	-	2,94	3,33	1,99	2,72
	ΠΙΕΡΙΑ	-	-	-	-	-	0,00	3,05	2,99
	ΠΕΛΛΑ	-	-	-	-	0,00	6,45	5,88	5,95
	ΣΕΡΡΕΣ	-	-	-	-	9,31	15,91	12,17	10,70
	ΧΑΛΚΙΔΙΚΗ	-	-	-	-	2,28	60,00	0,44	2,47
	ΣΥΝΟΛΟ	-	-	-	-	4,98	5,59	4,96	5,04
ΔΥΤΙΚΗ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	ΓΡΕΒΕΝΑ	-	-	-	-	0,00	3,90	9,64	4,09
	ΚΑΣΤΟΡΙΑ	-	-	-	-	0,00	0,00	4,28	1,26
	ΚΟΖΑΝΗ	-	-	-	-	6,51	4,76	1,14	3,19
	ΦΛΩΡΙΝΑ	-	-	-	-	0,42	1,27	6,77	3,50
	ΣΥΝΟΛΟ	-	-	-	-	1,31	2,36	4,57	2,89
ΗΠΙΕΡΟΣ	ΑΡΤΑ	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00
	ΘΕΣΠΡΩΤΙΑ	-	-	-	-	0,00	0,00	16,67	4,76
	ΙΩΑΝΝΙΝΑ	-	-	-	-	-	-	0,42	0,42
	ΠΡΕΒΕΖΑ	-	-	-	-	-	0,00	1,59	1,38
ΣΥΝΟΛΟ	-	-	-	-	0,00	0,00	0,91	0,81	
ΘΕΣΣΑΛΙΑ	ΚΑΡΔΙΤΣΑ	20,00	-	-	-	-	-	1,22	3,26
	ΛΑΡΙΣΑ	21,57	-	-	-	19,18	20,00	2,80	11,03
	ΜΑΓΝΗΣΙΑ	0,00	-	-	-	0,00	100,00	4,31	3,77
	ΤΡΙΚΑΛΑ	42,86	-	-	-	-	-	6,83	8,33
	ΣΥΝΟΛΟ	24,68	-	-	-	12,39	33,33	4,83	7,80
ΙΟΝΙΑ ΝΗΣΙΑ	ΖΑΚΥΝΘΟΣ	0,00	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ΚΕΡΚΥΡΑ	0,00	0,53	0,00	0,00	0,00	-	0,00	0,31
	ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ	18,18	75,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,94
	ΛΕΥΚΑΔΑ	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	0,00	0,00
ΣΥΝΟΛΟ	0,89	1,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	
ΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ	ΑΙΤΩΛΟΑΚΑΡΝ ΑΝΙΑ	-	-	-	-	0,00	-	100,00	6,06
	ΑΧΑΪΑ	-	-	-	-	-	-	5,78	5,78
	ΗΛΕΪΑ	-	-	-	-	-	5,41	11,73	10,65
	ΣΥΝΟΛΟ	-	-	-	-	0,00	5,41	7,94	7,42
ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ	ΒΟΙΩΤΙΑ	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00
	ΕΥΒΟΙΑ	-	-	-	-	-	0,00	1,60	1,55
	ΕΥΡΥΤΑΝΙΑ	-	-	-	-	5,62	0,00	1,32	3,05
	ΦΘΙΩΤΙΔΑ	-	-	-	-	0,00	-	4,50	2,44
	ΦΩΚΙΑΔΑ	-	-	-	-	0,00	9,09	0,00	1,01
ΣΥΝΟΛΟ	-	-	-	-	1,66	2,04	2,75	2,33	
ΑΤΤΙΚΗ	ΑΝΑΤ.ΑΤΤΙΚΗ	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00
	ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00
	ΒΟΡΕΙΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	-	-	-	0,00	0,00
	ΔΥΤΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00
	ΝΟΤΙΟΥ ΤΟΜΕΑ	-	-	-	-	0,00	-	0,00	0,00
	ΠΕΙΡΑΙΑΣ & ΝΗΣΟΙ	6,25	5,88	3,33	0,00	4,00	9,09	0,00	3,88
ΔΥΤ. ΑΤΤΙΚΗ	-	-	-	-	0,00	3,45	9,19	4,88	
ΣΥΝΟΛΟ	6,25	5,88	3,33	0,00	0,65	3,68	7,98	4,39	
ΠΕΛΛΟΠΟΝΗΣΟΣ	ΑΡΓΟΛΙΔΑ	-	-	-	-	100,00	61,54	60,00	62,50
	ΑΡΚΑΔΙΑ	-	-	-	-	0,00	40,00	33,33	11,86
	ΚΟΡΙΝΘΟΣ	-	-	-	-	0,00	0,00	33,33	1,14
	ΛΑΚΩΝΙΑ	-	-	-	-	3,57	5,13	3,23	3,97
	ΜΕΣΣΗΝΙΑ	-	-	-	-	3,59	1,45	2,08	2,43
ΣΥΝΟΛΟ	-	-	-	-	2,83	8,37	3,75	4,29	
ΒΟΡΕΙΟ ΑΙΓΑΙΟ	ΛΕΣΒΟΣ	-	-	-	-	-	-	0,00	0,00
	ΧΙΟΣ	3,23	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,89
	ΣΑΜΟΣ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ΣΥΝΟΛΟ	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	
ΝΟΤΙΟ ΑΙΓΑΙΟ	ΚΥΚΛΑΔΕΣ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	0,00
	ΔΩΔΕΚΑΝΗΣΑ	0,00	14,32	13,73	13,73	20,00	19,19	2,50	12,90
ΣΥΝΟΛΟ	0,00	10,03	3,34	5,26	5,02	19,19	2,50	6,06	
ΚΡΗΤΗ	ΧΑΝΙΑ	0,00	-	0,00	0,00	3,60	0,00	0,00	1,86
	ΗΡΑΚΛΕΙΟ	50,00	-	0,00	31,71	7,50	18,84	2,78	11,37
	ΛΑΣΙΘΙ	30,38	19,46	5,88	26,51	1,78	0,00	7,14	12,18
	ΡΕΘΥΜΝΟ	-	-	9,52	18,18	8,33	0,00	-	9,72
ΣΥΝΟΛΟ	25,44	19,46	4,71	27,01	5,20	6,63	2,83	10,36	
ΣΥΝΟΛΟ	4,43	7,36	3,36	6,12	3,51	4,74	4,94	4,80	

Πίνακας 11 εξέλιξη του επιπλασμού των θετικών εκτροφών αιγών και προβάτων ανά νομό την περίοδο 2007-2013

Στατιστική ανάλυση παραγόντων κινδύνου

Η πληροφορία για το φύλο ήταν διαθέσιμη και στις 927 εγγραφές κρουσμάτων και βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες **RR 2,17(95% CI 1,89-2,49)**.

Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών από βρουκέλλωση είναι διαφορετική **μεταξύ ανδρών και γυναικών**. Το συμπέρασμα αυτό μετά από χ^2 έλεγχο αποδεικνύεται στατιστικά σημαντικό ($\chi^2=19.11$ d.f.=4 $p=0,0007$). Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζεται η κατανομή των κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα και η μέση ετήσια επίπτωση βρουκέλλωσης ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα το χρονικό διάστημα 2007-2012.



Διάγραμμα 10 Μέση ετήσια επίπτωση βρουκέλλωσης ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Ελλάδα, 2007-2012.

Με μια πρώτη ανάγνωση είναι εμφανείς οι πολύ μεγαλύτερες τιμές επίπτωσης στους άρρενες σε σχέση με τις γυναίκες. Επιπλέον στους άνδρες η επίπτωση αυξάνεται από την ηλικιακή ομάδα 15-24 κιόλας, εμφανίζει την μεγαλύτερη τιμή στις ηλικίες 25-44 (2,11/100.000) και διατηρείται σε ψηλά επίπεδα και στις επόμενες ηλικιακές ομάδες. Αντίθετα στις γυναίκες η επίπτωση εμφανίζει τη μεγαλύτερη τιμή της στις δύο τελευταίες ηλικιακές κλάσεις 45-64, >=65

(1,11/100.000). Ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων μεταξύ των αρρένων εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα 25-44 σε ποσοστό 32,59% , ενώ αντίθετα στις γυναίκες τα περισσότερα κρούσματα καταγράφονται στο ηλικιακό γκρουπ 45-64 σε ποσοστό 31,67%.

Στις 912 περιπτώσεις στις οποίες ήταν διαθέσιμη η πληροφορία για την εθνικότητα υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος ανάμεσα σε Έλληνες και αλλοδαπούς υπηκόους και βρέθηκε ότι οι αλλοδαποί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο **RR 1,77 (95% CI 1,47-2,14)**.

Στην στατιστική ανάλυση επιχειρήθηκε επιπλέον να ελεγχθούν γνωστοί παράγοντες κινδύνου (επαφή με ζώα, επικινδυνότητα επαγγέλματος, κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων) σε σχέση με το φύλο, την εθνικότητα και την ηλικιακή ομάδα στην οποία κατηγοριοποιήθηκαν τα κρούσματα βρουκέλλωσης.

Έτσι το ανδρικό φύλο σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο (μονομεταβλητικά) με την ενασχόληση με επικίνδυνο επάγγελμα ($\chi^2=24,92$, $p<0,001$), με την επαφή με ζώα ($\chi^2=16,99$, $p<0,001$). Αντίστοιχα το γυναικείο φύλο σχετίζεται με την πρόσφατη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ($\chi^2=7,2$, $p=0,007$).

Όσον αφορά την εθνικότητα οι Έλληνες σχετίζονται με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ($\chi^2=1,31$, $p=0,25$), με την επαφή με ζώα ($\chi^2=0,20$, $p=0,69$) και με την ενασχόληση με επικίνδυνο επάγγελμα ($\chi^2=1,32$, $p=0,25$), όμως σε καμία απ αυτές τις περιπτώσεις το αποτέλεσμα δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Οι αλλοδαποί υπήκοοι είναι πολύ πιο πιθανό να σχετίζονται με πρόσφατο ταξίδι στο εξωτερικό ($\chi^2=148,1$, $p<0,0001$) και το αποτέλεσμα αυτό είναι στατιστικά σημαντικό.

Επιπλέον έγινε κατηγοριοποίηση των κρουσμάτων βρουκέλλωσης με βάση την ηλικία και έτσι προέκυψαν οι ηλικιακές ομάδες 0-14, 15-24, 25-44, 45-64, ≥ 65 ετών. Έγινε έλεγχος υποθέσεων για το αν η αυξανόμενη ηλικία σχετίζεται με τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου και βρέθηκε ότι σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο τόσο με την επαφή με ζώα ($\chi^2=11,30$ d.f.=4 $p=0,023$), όσο και με την πρόσφατη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ($\chi^2=17,54$ d.f.=4 $p=0,0015$) και την άσκηση επικίνδυνου επαγγέλματος ($\chi^2=34,68$ d.f.=4 $p<0,001$).

Στατιστικός έλεγχος των κατανομών επίπτωσης ανάμεσα στη ζώνη εκρίζωσης και ζώνη εμβολιασμού

Με βάση τον τρόπο εφαρμογής του προγράμματος εξυγίανσης του ζωικού κεφαλαίου από την βρουκέλλωση των αιγών και προβάτων εφαρμόζεται στη χώρα σύστημα test and slaughter και ταυτόχρονα εμβολιασμοί των ενηλίκων θηλυκών όπως καθορίζεται από την Υπουργική Απόφαση με αριθμό 4888/130873 (ΦΕΚ Β' 3545/31-12-2012) και περιγράφεται στην ενότητα Πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης.

Σε πρώτη φάση έγινε έλεγχος για να διαπιστωθεί αν η κατανομή των τιμών επίπτωσης σε επίπεδο νομού είναι κανονική, τόσο στη ζώνη εκρίζωσης όσο και στη ζώνη εμβολιασμού σε κάθε έτος μελέτης. Για το σκοπό αυτό υπολογίστηκε το πλήθος των μετρήσεων, η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η διάμεσος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Συγκεντρωτικά	
	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΕΚΡΙΖΩΣΗ	ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ
N	14	43	14	43	14	43	14	43	14	43	14	43	14	43
average	0,12	2,50	0,73	5,43	0,18	1,55	0,24	1,17	0,12	1,54	0,29	1,70	0,31	2,28
st dev	0,27	2,88	1,89	15,29	0,62	1,92	0,63	1,60	0,36	1,80	0,56	1,87	0,50	3,31
median	0,00	1,58	0,00	2,27	0,00	0,80	0,00	0,62	0,00	0,90	0,00	1,12	0,16	1,57

Πίνακας 12. Πλήθος των μετρήσεων, μέση τιμή, τυπική απόκλιση και η διάμεσος των τιμών επίπτωσης σε επίπεδο νομού, τόσο στη ζώνη εκρίζωσης όσο και στη ζώνη εμβολιασμού σε κάθε έτος μελέτης

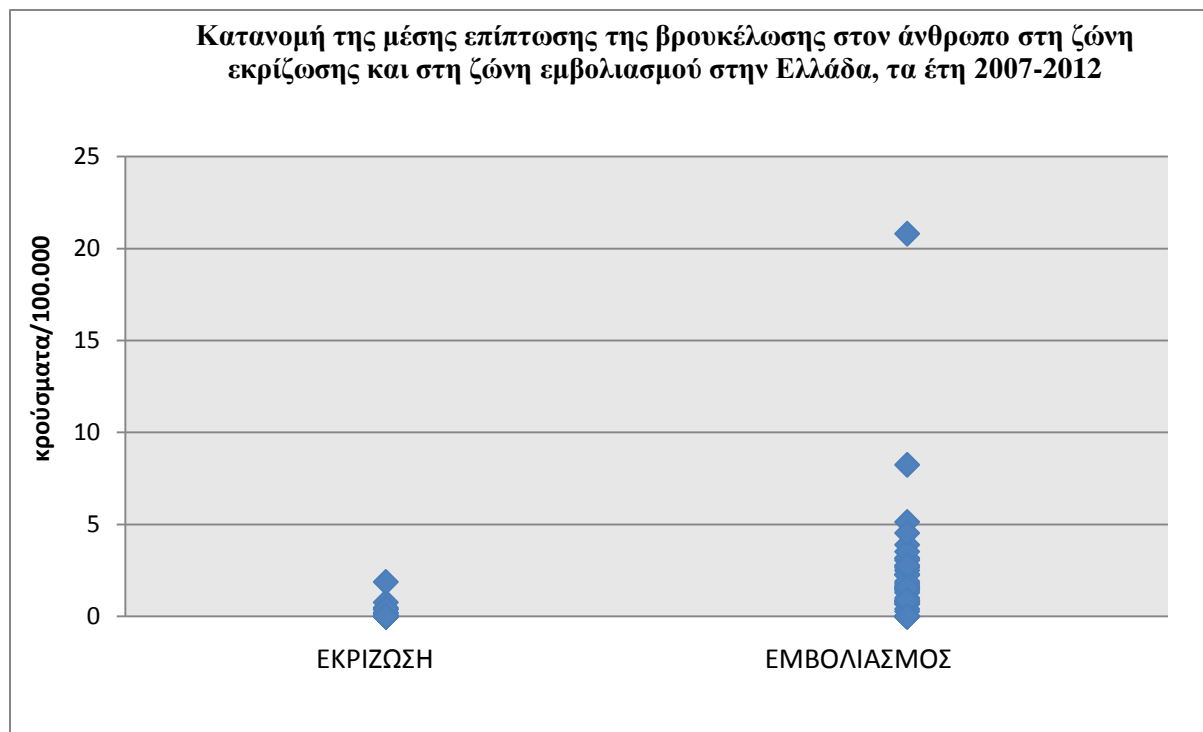
Με βάση τα δεδομένα του πίνακα η κατανομή των τιμών επίπτωσης δεν είναι κανονική, αλλά μάλλον παρουσιάζει θετική λοξότητα σε κάθε περίπτωση. Συνεπώς για τον στατιστικό έλεγχο των δύο ομάδων επιλέχθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος του Mann-Whitney-Wilcoxon. Έτσι θεωρούμε ότι

H_0 : η διάμεσος των διαφορών στον πληθυσμό είναι 0,

H_a : η διάμεσος των διαφορών στον πληθυσμό δεν είναι 0,

$\alpha=0,05$

Από την εφαρμογή της δοκιμής παίρνουμε ότι $p \text{ value} < 0,001$ άρα υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι η επίπτωση της βρουκέλλωσης στη ζώνη εκρίζωσης είναι διαφορετική από τη ζώνη εμβολιασμού. Στο παρακάτω διάγραμμα φαίνεται η κατανομή της μέσης επίπτωσης της βρουκέλλωσης στην ζώνη εκρίζωσης και στη ζώνη εμβολιασμού αντίστοιχα για τα έτη 2007-2012.



Διάγραμμα 11. Κατανομή της μέσης επίπτωσης της βρουκέλλωσης στην ζώνη εκρίζωσης και στη ζώνη εμβολιασμού αντίστοιχα στην Ελλάδα για τα έτη 2007-2012

Επιχειρήθηκε στη συνέχεια να γίνει αντίστοιχη σύγκριση στις μέσες τιμές του ποσοστού των θετικών εκτροφών μεταξύ της ζώνης εκρίζωσης και της ζώνης εμβολιασμών. Έγινε έλεγχος για να διαπιστωθεί αν η κατανομή των τιμών επιπολασμού σε επίπεδο νομού είναι κανονική, τόσο στη ζώνη εκρίζωσης όσο και στη ζώνη εμβολιασμού στο σύνολο των ελεγμένων εκτροφών. Για το σκοπό αυτό υπολογίστηκε το πλήθος των μετρήσεων, η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η διάμεσος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί

	ΖΩΝΗ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ	ΖΩΝΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ
N	11	38
average	6,14	8,25
st dev	5,16	13,01
median	3,94	3,64

Είναι φανερό ότι οι κατανομές παρουσιάζουν θετική λοξότητα και ελέγχθηκαν με τον μη παραμετρικό έλεγχο του Mann-Whitney-Wilcoxon. Τα αποτελέσματα σε κάθε έλεγχο για όλα τα χρόνια μελέτης ήταν μη στατιστικά σημαντικά ($p > 0,05$), συνεπώς δεν υπάρχει απόδειξη ότι υπάρχει διαφορά στο ποσοστό των θετικών εκτροφών αιγοπροβάτων στη ζώνη εκρίζωσης και εμβολιασμών.

Στατιστική ανάλυση της εμφάνισης κρουσμάτων βρουκέλλωσης με τη νόσο στα ζώα

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η συχνότητα εμφάνισης κρουσμάτων βρουκέλλωσης έχει μια θετική συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου στα ζώα (De Massis F. et al, 2005). Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε να εντοπιστεί η ανάλογη σχέση συγκρίνοντας τα δεδομένα που προέκυψαν από την καταγραφή των κρουσμάτων βρουκέλλωσης μέσω του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης από το ΚΕΕΛΠΝΟ και τα δεδομένα από την εφαρμογή του προγράμματος ελέγχου και εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού των αιγοπροβάτων σε όλους τους νομούς της Ελλάδας, για την χρονική περίοδο 2007-2012. Για το σκοπό αυτό εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμή της γραμμικής παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα καταγράφονται στον πίνακα 4 και όπως είναι φανερό αποκαλύπτεται μια **στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους, η οποία γίνεται περισσότερο ισχυρή στα τελευταία έτη.**

ΕΤΟΣ	ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ VS ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΚΤΡΟΦΕΣ	p value	ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ VS ΘΕΤΙΚΩΝ ΖΩΑ	p value
2007	0,63	<0,0001	0,84	<0,0001
2008	0,45	0,0065	0,67	<0,0001
2009	0,50	0,0025	0,48	0,0031
2010	0,45	0,0034	0,69	<0,0001
2011	0,73	<0,0001	0,74	<0,0001
2012	0,80	<0,0001	0,77	<0,0001
2013	0,81	<0,0001	0,86	<0,0001
<i>ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ</i>	<i>0,85</i>	<i><0,0001</i>	<i>0,86</i>	<i><0,0001</i>

Πίνακας 13 Γραμμική παλινδρόμηση των κρουσμάτων βρουκέλλωσης και των θετικών εκμεταλλεύσεων και θετικών αιγοπροβάτων για τα έτη 2007-2012

Για τα έτη 2007 μέχρι και 2010 τα στοιχεία από τις θετικές εκτροφές προέρχονται από τους νομούς στους οποίους εφαρμόζεται πρόγραμμα εκρίζωσης, δηλαδή ορολογικός έλεγχος και σφαγή των θετικών, ενώ δεδομένα για τα θετικά ζώα είναι διαθέσιμα από όλους τους νομούς.

Το έτος 2009 υπάρχουν στοιχεία για τα θετικά ζώα μόνο από τις περιοχές που εφαρμόζεται πρόγραμμα εκρίζωσης.

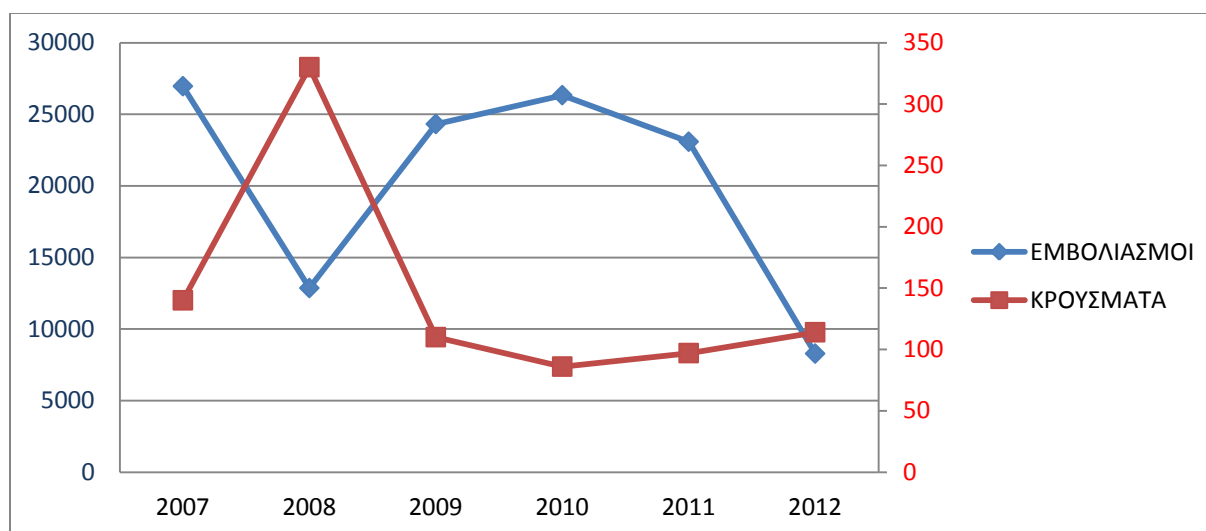
Τα έτη 2011 και 2012 υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από την εφαρμογή του προγράμματος στα αιγοπρόβατα από όλους σχεδόν τους νομούς με εξαίρεση τους νομούς Ιωαννίνων, Καρδίτσας, Τρικάλων, Αχαΐας, Βοιωτίας, Εύβοιας.

Επιπλέον πρέπει να τονιστεί το χαμηλό ποσοστό ορολογικής διερεύνησης σε κάθε νομό, το οποίο στο σύνολο της χώρας καλύπτει μόνο το 18,08% των δηλωμένων εκτροφών αιγοπροβάτων.

Συσχέτιση κρουσμάτων ανθρώπινης βρουκέλλωσης και εμβολιασμών αιγοπροβάτων

Επιχειρήθηκε να ανευρεθεί αν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της διενέργειας εμβολιασμών στους πληθυσμούς αιγοπροβάτων και στην εμφάνιση κρουσμάτων βρουκέλλωσης στους νομούς στους οποίους πραγματοποιείται πρόγραμμα ελέγχου της βρουκέλλωσης. Στον πίνακα και στο γράφημα που ακολουθεί παρουσιάζεται ο συνολικός αριθμός εμβολιασμένων εκτροφών και ο αριθμός κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά έτος μελέτης στις παραπάνω περιοχές.

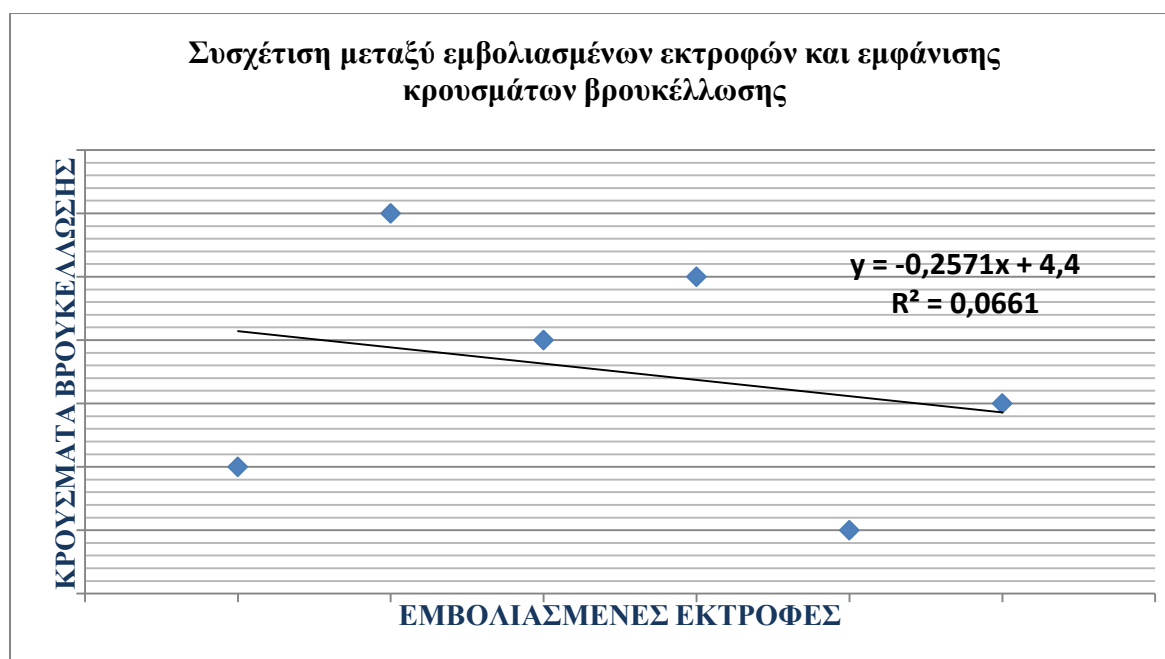
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ	26957	12859	24317	26331	23080	8281
ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ	140	330	110	86	97	114



Διάγραμμα 12 αριθμός εμβολιασμένων εκτροφών σε σχέση με τον αριθμό κρουσμάτων βρουκέλλωσης ανά έτος στην Ελλάδα την περίοδο 2007-2012

Μετά την ανάλυση των περιγραφικών στατιστικών στοιχείων οι κατανομές των εμβολιασμών ανά έτος και του αριθμού κρουσμάτων δεν ήταν κανονικές, οπότε αποφασίστηκε ο στατιστικός έλεγχος να γίνει με τον συντελεστή ρ του Spearman.

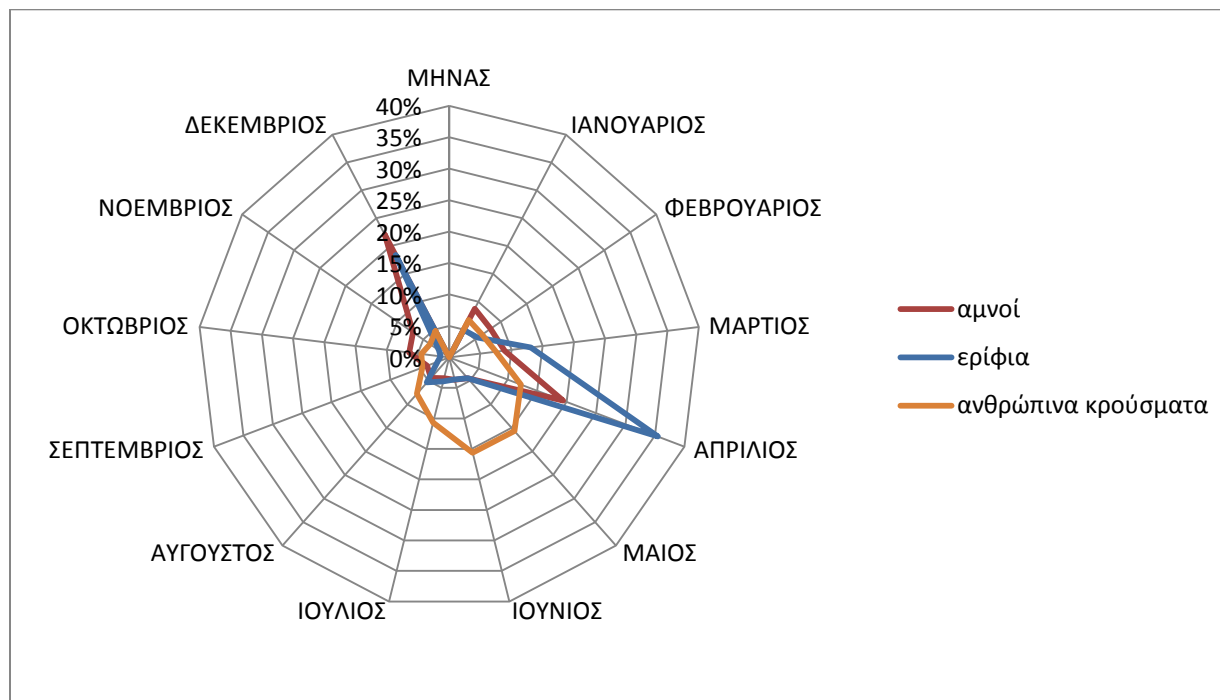
Το αποτέλεσμα του στατιστικού ελέγχου έδειξε $\rho = -0,25714$, ($p > 0,05$) και απεικονίζεται γραφικά στο διάγραμμα που ακολουθεί. Είναι φανερό ότι αποκαλύπτεται η αρνητική γραμμική συσχέτιση όπως ήταν αναμενόμενο, όμως η σχέση αυτή είναι ασθενής και δεν παρουσιάζει στατιστική σημαντικότητα.



Διάγραμμα 13. Συσχέτιση εμβολιασμένων εκτροφών και αριθμού κρουσμάτων βρουκέλλωσης

Συσχέτιση μεταξύ των σφαγών αμνών και εριφίων και ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης

Το διάγραμμα απεικονίζει την μηνιαία κατανομή ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε σχέση με το ποσοστό σφαγών αμνών και εριφίων κατά ημερολογιακό μήνα από το 2007 μέχρι το 2012.

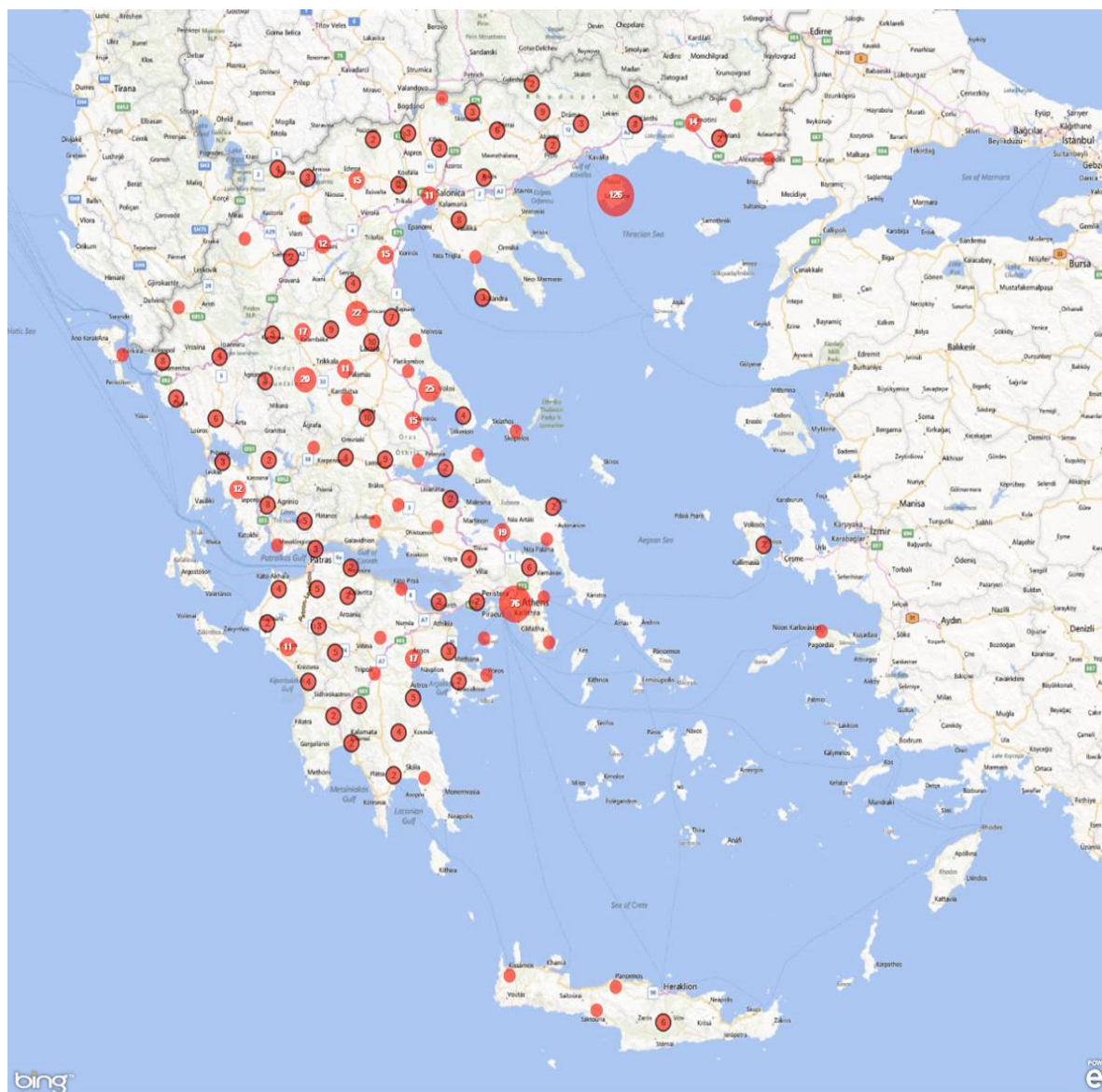


Διάγραμμα 14. Μηνιαία κατανομή ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε σχέση με το ποσοστό σφαγών αμνών και εριφίων κατά ημερολογιακό μήνα από το 2007 μέχρι το 2012.

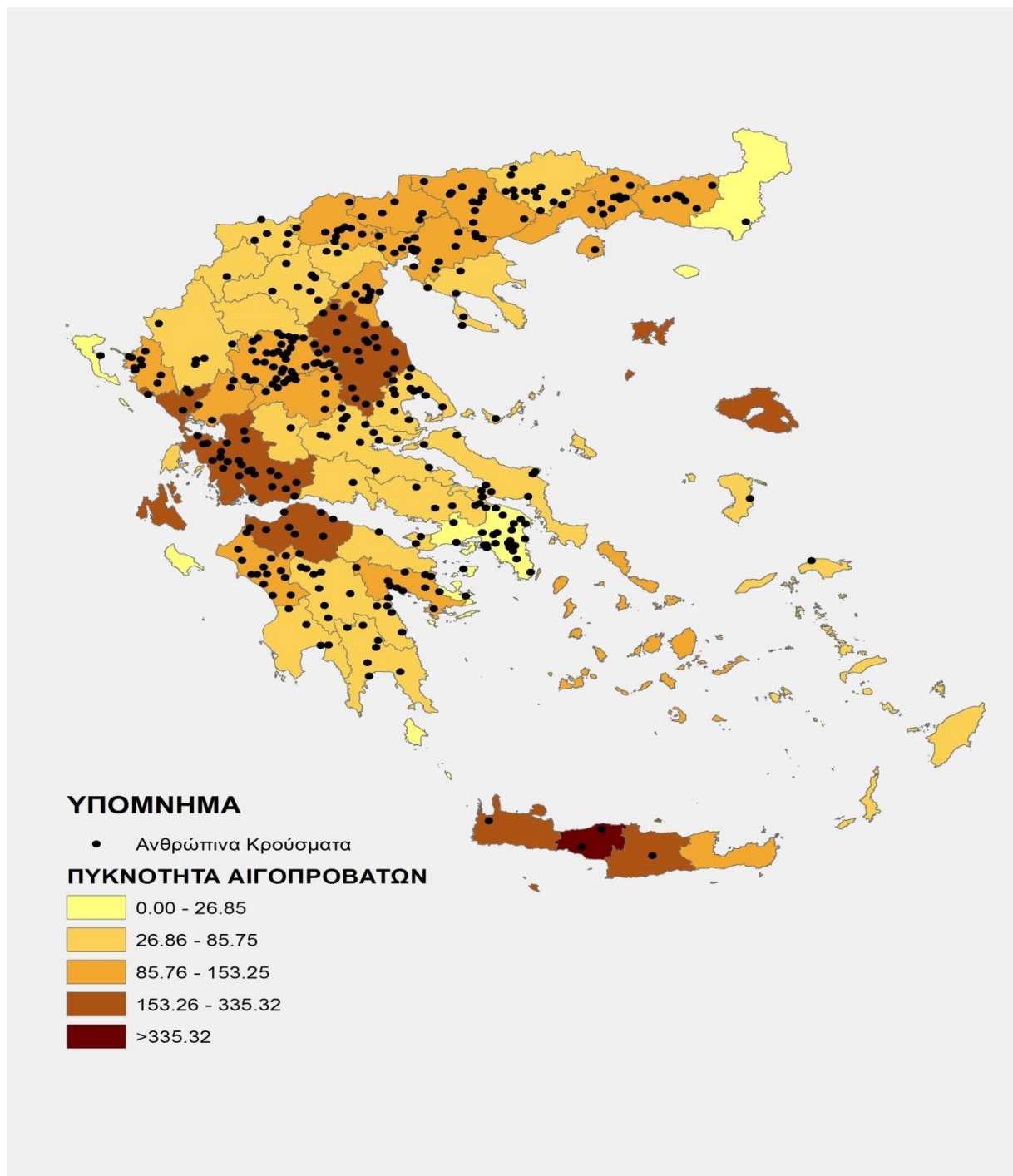
Η χρονική εντόπιση των ανθρώπινων κρουσμάτων βρουκέλλωσης αφορά τον μήνα έναρξης των κλινικών συμπτωμάτων σύμφωνα με το δελτίο δήλωσης κρούσματος του ΚΕΕΛΠΝΟ. Στο διάγραμμα είναι εμφανές ότι η μηνιαία κατανομή κρουσμάτων αυξάνει τους μήνες Ιανουάριο με Αύγουστο και κορυφώνεται Μάιο και Ιούνιο. Αντίστοιχα το ποσοστό των σφαγών αμνοεριφίων είναι μεγαλύτερο κατά τους μήνες Δεκέμβριο και Μάρτιο- Απρίλιο, γεγονός που είναι λογικό καθώς οι μήνες αυτοί συμπίπτουν με τις περιόδους των Χριστουγέννων και Πάσχα. Από τα στοιχεία της Γεν Δ/σης Κτηνιατρικής το μέσο βάρος των σφάγιων των αμνών κατά την σφαγή είναι 10 κιλά και το αντίστοιχο των εριφίων 9 κιλά κατά τα παραπάνω χρονικά διαστήματα, το οποίο κατά γενική ομολογία αποκτάται στην ηλικία περισσότερο των 2 μηνών. Στην Ελλάδα πρόβατα και αίγες γεννούν κυρίως κατά τη διάρκεια δύο χρονικών περιόδων. Η πρώτη και κύρια είναι από Σεπτέμβριο μέχρι τέλη Νοέμβρη και η δεύτερη, στην οποία γεννούν κυρίως οι αίγες, από Ιανουάριο μέχρι Μάρτιο.

Χωρική ανάλυση

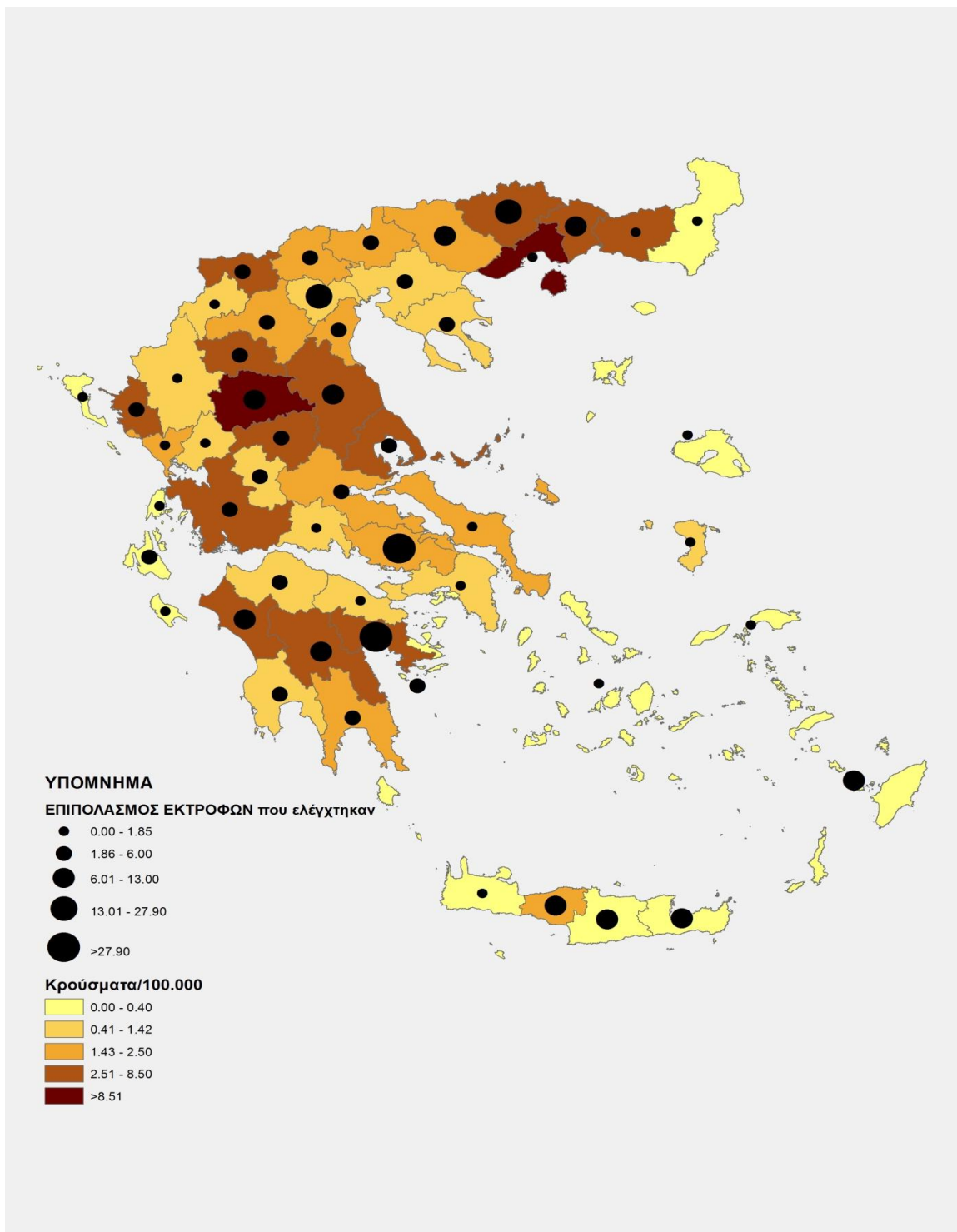
Στην εικόνα 3 παρουσιάζεται χάρτης με την κατανομή των κρουσμάτων βρουκέλλωσης με βάση την εντόπισή τους σύμφωνα με τη δήλωση κατοικίας τους και στην εικόνα 4 ένας χάρτης σημείων σε συσχέτιση με την πυκνότητα αιγοπροβάτων ανά km^2 . Αντίστοιχα στο χάρτη 5 παρουσιάζεται το ποσοστό θετικών εκτροφών αιγοπροβάτων σε σχέση με την επίπτωση βρουκέλλωσης στην Ελλάδα ανά νομό, συνολικά για τα έτη 2007-2012.



Εικόνα 3. Χάρτης εντόπισης κρουσμάτων βρουκέλλωσης με βάση τον τόπο κατοικίας που δηλώθηκε από τους ασθενείς στην Ελλάδα την περίοδο 2007-2012

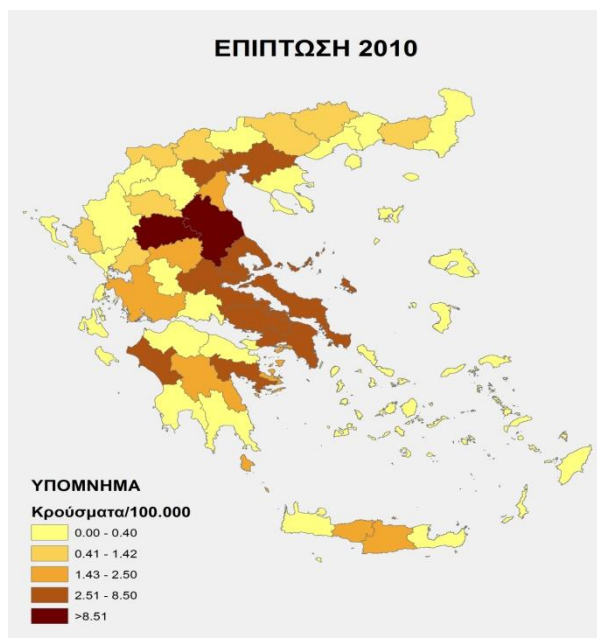
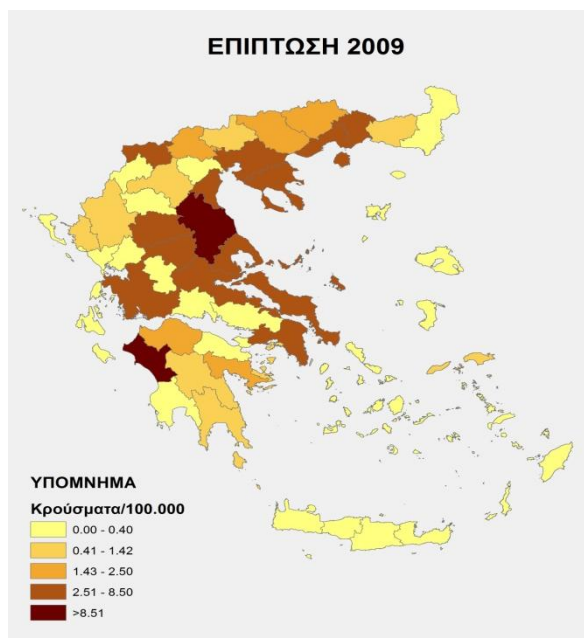
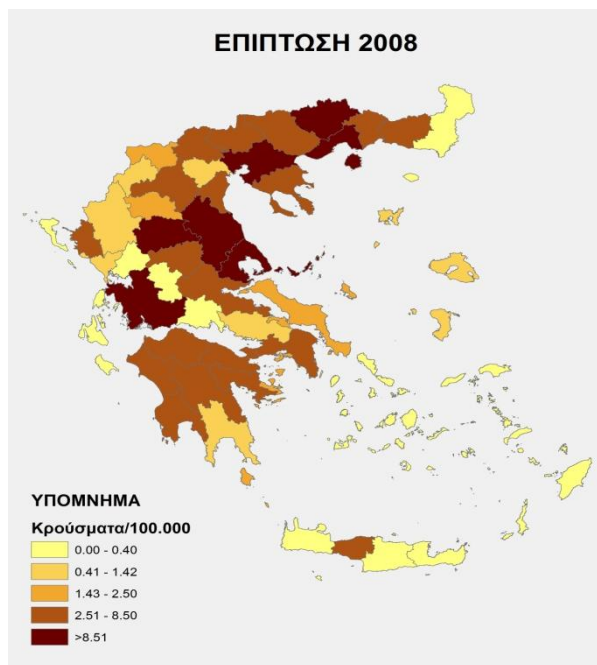
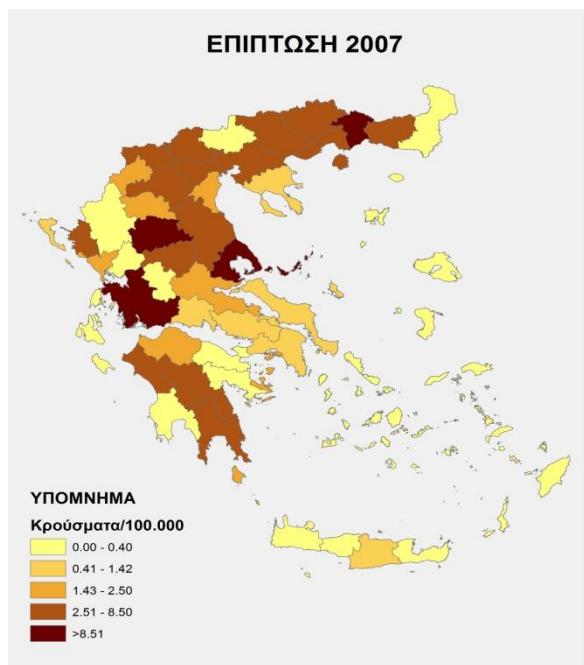


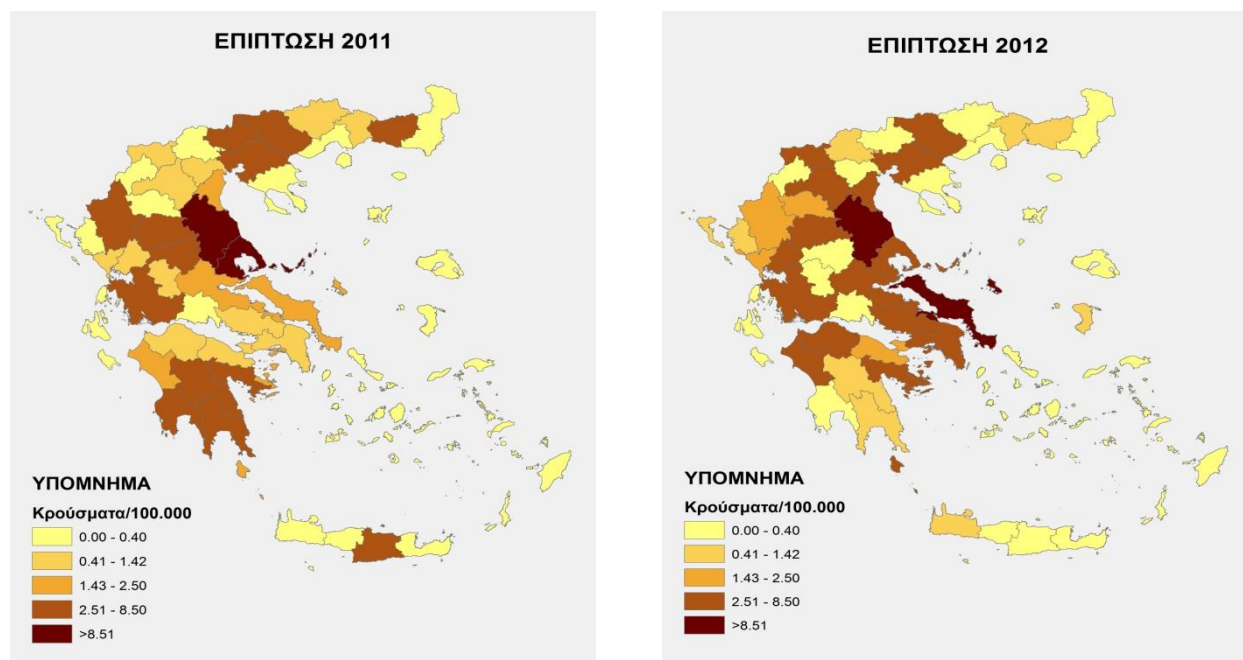
Εικόνα 4. Χάρτης σημείων με την εντόπιση κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε σχέση με την πυκνότητα αιγοπροβάτων στην Ελλάδα την περίοδο 2007-2012



Εικόνα 5. Χάρτης που παρουσιάζει το ποσοστό θετικών εκτροφών αιγοπροβάτων και την επίπτωση βρουκέλλωσης στην Ελλάδα ανά νομό, συνολικά για τα έτη 2007-2012

Στους παρακάτω χάρτες αποτυπώνεται διαχρονικά η αθροιστική επίπτωση της βρουκέλλωσης στην Ελλάδα ανά νομό για το χρονικό διάστημα 2007- 2012.





Εικόνα 6. Αθροιστική επίπτωση της βρουκέλλωσης στην Ελλάδα ανά νομό για το χρονικό διάστημα 2007- 2012

- Συζήτηση- Συμπεράσματα
- Περιορισμοί Μελέτης

Τα δεδομένα για τα ανθρώπινα κρούσματα προέρχονται από το αρχείο του ΚΕΕΛΠΝΟ με βάση το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης, όπως ισχύει από το 2004. Τα επίσημα αυτά στοιχεία δεν αντικατοπτρίζουν την πραγματική επίπτωση της νόσου καθώς το επίσημο αρχείο καταγραφής κρουσμάτων δεν ενημερώνεται σε πολλές περιπτώσεις. Επιπλέον πολλές περιπτώσεις ασθενών παραμένουν αδιάγνωστες λόγω λανθασμένης διαγνωστικής διερεύνησης και θεραπεύονται για άλλες νόσους ή ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας. Τέλος στη χωρική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε δεν έγινε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία, η οικονομική κατάσταση, που μπορεί να επηρεάζουν τους δείκτες επίπτωσης ανά νομό.

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης αιγών και προβάτων είναι τουλάχιστον ανεπαρκή και σε πολλές περιπτώσεις δεν ταυτίζονται μεταξύ τους. Είναι γεγονός ότι δεν ήταν λίγες οι περιπτώσεις που τα δεδομένα από τα θετικά ζώα ήταν διαφορετικά ανάμεσα στα στοιχεία που προέρχονταν από τα Εθνικά Εργαστήρια και σε αυτά από τις Διευθύνσεις Κτηνιατρικής. Δυστυχώς δεν ήταν δυνατόν, λόγω της πανελλαδικής έκτασης της μελέτης να γίνει επιπλέον ταύτιση των στοιχείων με τα αρχεία των Σφαγείων. Στις περιπτώσεις αυτές, όπου υπήρχε ανακολούθια στοιχείων τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν για τα θετικά ζώα από τα Εθνικά Εργαστήρια και για τις θετικές εκτροφές από τις Διευθύνσεις Κτηνιατρικής των Νομών.

Σε αρκετές περιπτώσεις κυρίως στη ζώνη εμβολιασμού δεν διατηρούνταν ή ήταν πολύ δύσκολο να ανευρεθεί, αρχείο με τους ελέγχους που πραγματοποιούνταν σε εκτροφές και ζώα, ειδικά ως το 2011. Τα θετικά ζώα ανευρέθηκαν από αρχεία των Κτηνιατρικών Εργαστηρίων, αλλά οι θετικές εκτροφές επί του συνόλου των ελεγμένων δεν εντοπίστηκαν. Ο λόγος ήταν κυρίως γιατί τα στοιχεία που απαιτούνταν από την Κοινότητα αφορούσαν μόνο την εμβολιακή κάλυψη για τις παραπάνω περιοχές. Αυτό άλλαξε από το 2012, αλλά μέχρι τότε είναι δύσκολος ο υπολογισμός των επιδημικών δεικτών.

Τόσο στη ζώνη εμβολιασμού, αλλά πολύ περισσότερο στη ζώνη εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού στα αιγοπρόβατα, το ποσοστό των αιμοληψιών για την ορολογική διερεύνηση νέων εστιών είναι πολύ χαμηλό, στο σύνολο των δηλωμένων εκτροφών ανά περιοχή. Η παρατήρηση αυτή εξηγείται κυρίως από την έλλειψη προσωπικού από τις Διευθύνσεις Κτηνιατρικής. Οφείλεται όμως και στην ανακρίβεια των δεδομένων, λόγω της απουσίας σχεδιασμού ενός ολοκληρωμένου και αξιόπιστου συστήματος καταγραφής των εκμεταλλεύσεων και του ζωικού κεφαλαίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα α)την υπερεκτίμηση του ζωικού πληθυσμού, β)τη συλλογή μικρού μεγέθους δείγματος, γ)την αδυναμία υπολογισμού επιδημιολογικών δεικτών (επιπολασμού και επίπτωσης) συνεπώς και την ασθενή αξιολόγηση της πορείας του προγράμματος.

Σε πολλές περιπτώσεις λόγω του τρόπου συλλογής και καταχώρησης των στοιχείων είναι πολύ δύσκολος ο διαχωρισμός επίπτωσης-επιπολασμού στις θετικές εκμεταλλεύσεις αιγοπροβάτων. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε περιοχές όπου εκτελείται εκρίζωση του μελιταίου πυρετού, αφού απαιτείται συχνός επανέλεγχος με αιμοληψίες από τις θετικές εκτροφές. Για το λόγο αυτό οι επιδημικοί δείκτες στα ζώα αφορούν στον επιπολασμό θετικών εκτροφών και στην επίπτωση των θετικών ζώων. **Η εικόνα του επιπολασμού των θετικών εκμεταλλεύσεων στην ζώνη εκρίζωσης είναι πλασματική λόγω επανελέγχων των θετικών εκτροφών.**

Για την καλύτερη αξιοποίηση των δεδομένων στα αιγοπρόβατα λόγω, περιορισμένων και ανεπαρκών στοιχείων, υπολογίστηκε ο επιπολασμός θετικών εκτροφών και η μέση ετήσια επίπτωση βρουκελλικών ζώων των ετών 2007-2012 και επιπρόσθετα χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία από το 1ο εξάμηνο του 2013. Από το 2013 ξεκίνησε η εφαρμογή του προγράμματος με τη συμμετοχή ιδιωτών κτηνιάτρων, γεγονός που συνέβαλε στην αύξηση των αιμοδειγμάτων και των ελεγμένων εκτροφών ζώων. Τα ανθρώπινα κρούσματα του πρώτου εξαμήνου του 2013 δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Δεδομένου ότι τα κρούσματα σε πολλές περιπτώσεις ήταν λίγα, η χρήση των αδρών επιδημικών δεικτών μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική. Για το λόγο αυτό διάφορες μέθοδοι εξομάλυνσης χρησιμοποιούνται με σκοπό να αξιοποιηθούν πληροφορίες από άλλες περιοχές. Τα δεδομένα μπορεί να προέρχονται είτε από γειτονικές περιοχές, είτε να χρησιμοποιηθούν οι πληροφορίες όλων των περιοχών της μελέτης.

○ Συμπεράσματα

○ Η επίπτωση στη χώρα

Η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση στην Ελλάδα για το χρονικό διάστημα 2007-2012 παραμένει συγκριτικά μεγαλύτερη από τον μέσο όρο του συνόλου των Ευρωπαϊκών κρατών μελών. Δεδομένο πλέον είναι ότι επίπτωση της νόσου, όπως επιβεβαιώνεται από αρκετές εγχώριες μελέτες (Hadjichristodoulou C et al, 1999), (Μπίκας, 2003), (Μηνάς και συν, 2007)

υποεκτιμάται. Συνεπώς η βρουκέλλωση παραμένει σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και την αγροτική οικονομία της χώρας.

○ **Η βρουκέλλωση είναι πιο συχνή στους άνδρες από τις γυναίκες**

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνδρες αποτελούν το 55-81.8% των ασθενών (Mishal J, 1999), Alvarez JS, 2000). Στην Ελλάδα για το χρονικό διάστημα 2007-2012 η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 2,09 (626/300), το οποίο σημαίνει ότι οι άνδρες νοσούν από βρουκέλλωση συχνότερα από τις γυναίκες, γεγονός που επιβεβαιώνεται μετά και από τον υπολογισμό του RR 2,17 (1,89-2,49). Το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στο ότι οι άνδρες κυρίως ασχολούνται με επαγγέλματα υψηλής επικινδυνότητας (64,33% των κρουσμάτων) και συνεπώς έρχονται σε άμεση επαφή με τα ζώα.

○ **Είναι πιο συχνή στις μεγαλύτερες ηλικίες στις γυναίκες-**

Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών από βρουκέλλωση είναι διαφορετική **μεταξύ ανδρών και γυναικών**. Το συμπέρασμα αυτό μετά από χ^2 έλεγχο αποδεικνύεται στατιστικά σημαντικό ($\chi^2=19.11$ d.f.=4 $p=0,0007$). Στις γυναίκες η επίπτωση εμφανίζει τη μεγαλύτερη τιμή της στις δύο τελευταίες ηλικιακές κλάσεις 45-64, ≥ 65 (1,11/100.000). Αντίθετα ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων μεταξύ των αρρένων εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα 25-44 σε ποσοστό 32,59%. Επίσης στατιστικά σημαντικό ($p=0,004$) είναι το αποτέλεσμα ότι η μέση ηλικία των κρουσμάτων διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων.

Το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται πιθανόν στο γεγονός ότι η ενασχόληση των γυναικών με τα ζώα ήταν χαρακτηριστικό προηγούμενων γενεών, συνεπώς σήμερα κυρίως οι μεγαλύτερες ηλικίες είναι αυτές που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βρουκέλλωσης. Αντίθετα στους άνδρες η συμμετοχή σε κτηνοτροφικές εργασίες (συμμετοχή σε τοκετούς, άμεγλα κ.ά) παρατηρείται από τις μικρές ηλικίες ακόμη και σήμερα και πιθανόν δικαιολογεί την αυξημένη επίπτωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

- **Σχέση με την εθνικότητα**

Οι αλλοδαποί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο RR1,77 (1,47-2,14) να νοσήσουν σε σχέση με τους Έλληνες. Επιπλέον η μέση ηλικία των αλλοδαπών υπηκόων είναι μικρότερη ($p<0001$). Τα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να σχετίζονται με την μετανάστευση αλλοδαπών κυρίως από την Αλβανία, που αποτελούσε και τη χώρα καταγωγής των περισσότερων, και την ενασχόλησή τους με κτηνοτροφικές εργασίες. Επίσης σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο ($p<0001$) με ταξίδι στο εξωτερικό όπου στο (59,38%) των περιπτώσεων η χώρα προορισμού ήταν η Αλβανία. Στην Αλβανία η βρουκέλλωση είναι ενδημική (ECDC,2011)

- **Εποχιακή κατανομή - Τροφιμογενής ή άμεση επαφή**

Η εποχικότητα που παρουσιάζεται στα ανθρώπινα κρούσματα έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες στην Ελλάδα (Μηνάς και συν, 2007), (Αβδικού και συν, 2005), στο Ισραήλ (Mishal J et al, 1999), στη Βοσνία-Ερζεγοβίνη (Zarema Obradović,Ramiz Velić, 2010) αλλά και στην Ιταλία (De Massis et al., 2005). Μπορεί επίσης να συνδυαστεί με την περίοδο των τοκετών και της γαλακτοπαραγωγής στα αιγοπρόβατα, αλλά και με την κατανάλωση μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων.

Ο χρόνος επώασης της βρουκέλλας στους ανθρώπους υπολογίζεται σε 2-4 εβδομάδες (Young EJ, 1995). Στην Ελλάδα πρόβατα και αίγες γεννούν κυρίως κατά τη διάρκεια δύο χρονικών περιόδων. Η πρώτη και κύρια είναι από Σεπτέμβριο μέχρι τέλη Νοέμβρη και η δεύτερη από Ιανουάριο μέχρι Μάρτιο, στην οποία γεννούν κυρίως οι αίγες. Το γεγονός αυτό συμφωνεί και με τους χρόνους σφαγής των αμνών και των εριφίων, όπως παρουσιάζονται στην ενότητα κατανομή κρουσμάτων σε σχέση με τις σφαγές αμνών και εριφίων. Παράλληλα η πλειονότητα των κρουσμάτων βρουκέλλωσης στους ανθρώπους με ποσοστό 55% περίπου εντοπίζεται τους μήνες Απρίλιο μέχρι Ιούλιο. Η έξαρση που παρουσιάζουν οι ανθρώπινες περιπτώσεις είναι πέραν του ενός μήνα, που υπολογίζεται για την περίοδο επώασης του νοσήματος και που θα περιμέναμε σε περίπτωση μόλυνσης από άμεση επαφή. Στην ανάλυση

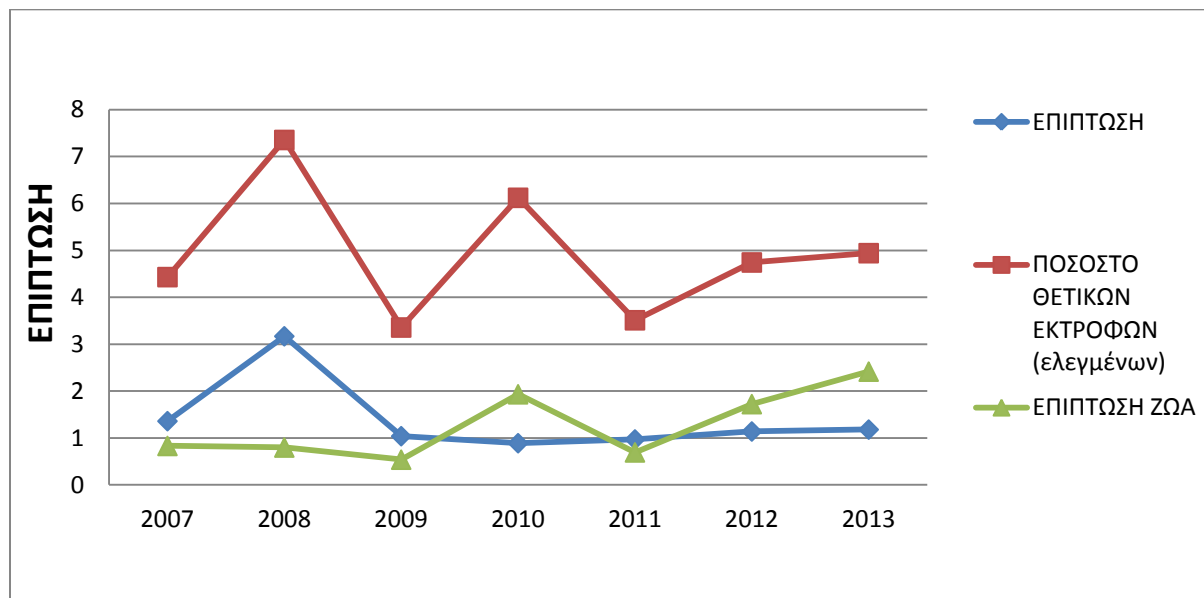
που αφορούσε την ηλικιακή κατανομή της βρουκέλλωσης δεν εντοπίστηκε κάποια συγκεκριμένη ομάδα με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση.

Με βάση τα παραπάνω μπορούμε να υποθέσουμε ότι η **πιθανότερη οδός μόλυνσης στην Ελλάδα είναι μέσω της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων**. Στο παραπάνω συμπέρασμα όμως κυρίαρχο ρόλο παίζει η επιδημία στη Θάσο το 2008 με 104 ασθενείς. Γενικά πάντως εποχικότητα στην εμφάνιση των κρουσμάτων βρουκέλλωσης εμφανίζεται όταν η πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται στην απασχόληση των ασθενών και συνδυάζεται με την περίοδο των τοκετών και την γαλακτοπαραγωγή των αιγοπροβάτων. Το χρονικό διάστημα αυτό η απέκκριση των βρουκελλών στο περιβάλλον είναι μεγάλη και η επιμόλυνση του περιβάλλοντος ραγδαία.

Μετά το στατιστικό έλεγχο με χ^2 πάντως το ανδρικό φύλο σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο (μονομεταβλητικά) με την ενασχόληση με επικίνδυνο επάγγελμα ($\chi^2=24,92$, $p<0,001$) και με την επαφή με ζώα ($\chi^2=16,99$, $p<0,001$), ενώ το γυναικείο φύλο με την πρόσφατη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ($\chi^2=7,2$, $p=0,007$). **Συνεπώς κύρια οδός μόλυνσης στους άνδρες φαίνεται να είναι η επαφή -μέσω της ενασχόλησης με κτηνοτροφικές εργασίες-, ενώ για τις γυναίκες η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων.**

○ **Συσχέτιση των κρουσμάτων βρουκέλλωσης με τη νόσο στα ζώα**

Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν μια **στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της εμφάνισης ανθρώπινης βρουκέλλωσης και της παρουσίας θετικών εκτροφών όσο και ζώων**, σε όλη την ελληνική επικράτεια. Η συσχέτιση αυτή γίνεται περισσότερο ισχυρή τα τελευταία χρόνια της μελέτης, κυρίως γιατί τα δείγματα από το ζωικό κεφάλαιο της χώρας είναι περισσότερα και πιο αντιπροσωπευτικά. Στο παρακάτω γράφημα απεικονίζεται διαχρονικά η εξέλιξη της νόσου σε ζώα και άνθρωπο.



Διάγραμμα 13 Εξέλιξη της νόσου σε ζώα και άνθρωπο το χρονικό διάστημα 2007-2012

Παράλληλα αποκαλύπτεται μια ιδιαίτερα σημαντική προέκταση της παραπάνω εκτίμησης. Ότι δηλαδή η **επίπτωση της βρουκέλλωσης είναι διαφορετική ανάμεσα στους νομούς της Ελλάδας με διαφορετικό επιπολασμό της νόσου στα ζώα**. Έτσι βρέθηκε ότι η κατανομή της επίπτωσης διαφέρει με στατιστικά σημαντικό τρόπο (p value $< 0,001$) ανάμεσα στους νομούς που εφαρμόζουν πρόγραμμα εκρίζωσης (test and slaughter) και σε αυτούς που εφαρμόζουν πρόγραμμα εμβολιασμών.

Η παραπάνω διαπίστωση καταδεικνύει με σημαντικό τρόπο τη σωστή επιλογή στους νομούς που ακολουθείται πρόγραμμα εκρίζωσης και εμβολιασμών των μικρών μηρυκαστικών στη χώρα. Μπορεί όμως επιπλέον να χρησιμοποιηθεί για να αποδείξει -λόγω της συσχέτισης της νόσου σε ζώα και άνθρωπο- ότι ένα αποτελεσματικό σύστημα επιτήρησης και μια αγαστή και αμφίδρομη συνεργασία κτηνιατρικών υπηρεσιών και αρμόδιων υγειονομικών φορέων είναι βασική προϋπόθεση για την εξάλειψη της νόσου στη χώρα.

Η σχέση μεταξύ της διενέργειας εμβολιασμών στους πληθυσμούς αιγοπροβάτων και στην εμφάνιση κρουσμάτων βρουκέλλωσης είναι γνωστό ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη. Έτσι

η εμβολιακή κάλυψη των αιγοπροβάτων στους νομούς στους οποίους πραγματοποιείται πρόγραμμα ελέγχου της βρουκέλλωσης μπορεί να μειώσει την επίπτωση ανθρώπινης βρουκέλλωσης. **Η συσχέτιση που βρέθηκε μετά τον στατιστικό έλεγχο ήταν όντως αρνητική και γραμμική αλλά πολύ ασθενής, πιθανόν λόγω του μικρού ποσοστού εμβολιασμένων αιγοπροβάτων στις περιοχές αυτές.**

ο **Εκτίμηση στοιχείων χωρικής ανάλυσης**

Η αποτύπωση των δεικτών αθροιστικής επίπτωσης ανά νομό στον χάρτη καταδεικνύει μία ομαδοποίηση νομών με υψηλές τιμές επίπτωσης πρώτιστα στην περιοχή της Θεσσαλίας. Εντονότερο πρόβλημα εμφανίζεται στο νομό Τρικάλων και ακολουθεί ο νομός Μαγνησίας (περιοχή Αλμυρού) και ο νομός Λάρισας (περιοχή Ελασσόνας). Μια δεύτερη ομαδοποίηση νομών είναι στην Δυτική Ελλάδα κυρίως στην Αιτωλοακαρνανία και την Θεσπρωτία. Στην Βόρεια Ελλάδα κυριαρχεί ο νομός Καβάλας λόγω της επιδημίας στη Θάσο το 2008, αλλά οι νομοί που εμφανίζουν υψηλούς δείκτες επίπτωσης διαχρονικά είναι η Ξάνθη και η Ροδόπη, προφανώς λόγω και της σύνδεσης με τα σύνορα της Βουλγαρίας και της FYROM, που αποτελούν αναδυόμενες εστίες βρουκέλλωσης. Ο νομός Φλώρινας ομοίως γειτνιάζει και με την Αλβανία. Η κεντρική Πελοπόννησος αποτελεί επίσης περιοχή με μεγάλους δείκτες επίπτωσης.

Η πυκνότητα των αιγοπροβάτων ανά νομό ήταν ένας παράγοντας που εκτιμήθηκε σε σχέση με την εμφάνιση κρουσμάτων βρουκέλλωσης. Όπως αποκαλύπτεται από τους χάρτες μεγάλη πυκνότητα παρατηρείται στην περιφέρεια Θεσσαλίας, στην Δυτική Ελλάδα στις οποίες εμφανίζεται παράλληλα και συσσώρευση κρουσμάτων βρουκέλλωσης. Στην Κρήτη και ειδικά στο νομό Ρεθύμνης η πυκνότητα είναι πολύ μεγάλη (ένα ζώο ανά m^2), αλλά δεν συνοδεύεται από αντίστοιχα αυξημένη δήλωση κρουσμάτων βρουκέλλωσης σε ανθρώπους.

Όλα τα παραπάνω αποτελούν απλά υποθέσεις και απαιτούν επιπλέον μελέτες και στατιστικές αναλύσεις για να αποδειχτούν ως στατιστικά σημαντικές παρατηρήσεις.

ο **Ανεπαρκής εφαρμογή του προγράμματος ελέγχου και εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού**

Με βάση τα διεθνώς αποδεκτά επιστημονικά δεδομένα, το πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης των αιγών και των προβάτων θεωρείται ότι εφαρμόζεται σε ικανοποιητικά επίπεδα όταν εμβολιάζεται και εξετάζεται κάθε χρόνο τουλάχιστον το 80% των ζώων και οπωσδήποτε απαιτείται να εμβολιάζονται/ελέγχονται ορολογικά όλες οι εκμεταλλεύσεις που διαθέτουν γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα για ανθρώπινη κατανάλωση, είτε απευθείας στην αγορά είτε μέσω της αλυσίδας μεταποίησης (European Commission, 2009). Είναι εμφανές από τα αποτελέσματα της ανάλυσης, ότι η εφαρμογή του προγράμματος ελέγχου και εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού είναι ανεπαρκής.

Προτάσεις

• **Έλεγχος της νόσου στο ζωικό πληθυσμό**

Η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με την ποιότητα των κτηνιατρικών υπηρεσιών, την οργάνωση, τους διαθέσιμους οικονομικούς πόρους και τον επιπολασμό της νόσου. Η συνεργασία με τους αγρότες είναι απαραίτητη για να πετύχει ακόμη και το πιο στοιχειώδες πρόγραμμα ελέγχου. Στις περιοχές που η βρουκέλλωση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη, ο μαζικός εμβολιασμός είναι η πρώτη επιλογή για τον έλεγχο της νόσου. Μόλις επιτευχθεί αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου, η εφαρμογή ενός προγράμματος εκρίζωσης είναι εφικτή. Για την επιτυχή εκρίζωση της νόσου, η κατάλληλη ποιότητα και οργάνωση των κτηνιατρικών υπηρεσιών, ο αυστηρός έλεγχος των μετακινήσεων και η ακριβής σήμανση των ζώων και η παροχή επαρκούς οικονομικής αποζημίωσης στους αγρότες είναι υποχρεωτική. Τέλος όταν η ασθένεια στα αιγοπρόβατα έχει πλήρως εξαλειφθεί, ένα σύστημα επιτήρησης πρέπει να εφαρμοστεί για την έγκαιρη ανίχνευση νέων εστιών ή επαναφοράς της νόσου.

Βασικό στάδιο για να είναι επιτυχής μια στρατηγική είναι να οργανωθούν επιδημιολογικές μελέτες βάσης με τη χρήση συστηματικών, διαστρωματοποιημένων τεχνικών

με γεωγραφική αναφορά και στατιστική σημαντικότητα, ώστε να μπορεί να υπολογιστεί ο επιπολασμός των επιδημικών μονάδων που έχουν επιλεγεί (χωριό ή εκτροφή) και το επίπεδο της μόλυνσης εντός αυτής. Με βάση τις παρούσες οικονομικές συνθήκες και την χαρακτηριστική υποστελέχωση των κτηνιατρικών υπηρεσιών της χώρας καταλληλότερη επιλογή κρίνεται ο καθορισμός επιδημιολογικών μονάδων σε επίπεδο χωριών ή κτηνοτροφικών περιοχών με κοινούς βοσκότοπους και ο δειγματοληπτικός έλεγχος κτηνοτροφικών εκμεταλλεύσεων εντός αυτών των περιοχών. Βάση των επιδημικών δεικτών που θα προκύψουν από αυτές τις μελέτες, θα γίνει η σωστή επιλογή των στρατηγικών εξυγίανσης του ζωικού πληθυσμού

- **Επιδημιολογικές δυνατότητες και προοπτικές**

Για τον χαρακτηρισμό των στελεχών έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι (ηλεκτροφόρηση σε παλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο -PFGE), ανάλυση με αλληλούχηση και/ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με πολυμορφισμό θέσης περιορισμού (PCR-RFLP). Πιο πρόσφατες μέθοδοι που βασίζονται στην PCR και θεωρούνται μέθοδοι με αυξημένη διακριτική ικανότητα είναι οι MLVA (multi-locus variable number of tandem repeats analysis) (Mayada Mosad, 2010). Εξετάζοντας τον πολυμορφισμό συγκεκριμένων μοριακών δεικτών μπορούν να καταγραφούν τα στελέχη σε μοριακές βάσεις δεδομένων, οι οποίες στη συνέχεια θα αποτελέσουν οδηγό για την ανίχνευση της πρωταρχικής εστίας και της πορείας της μόλυνσης.

Επιπλέον μπορεί να αξιοποιηθεί η χωρική ανάλυση των περιπτώσεων σε ανθρώπους και ζώα. Να εξεταστεί δηλαδή, αν η κατανομή των κρουσμάτων είναι τυχαία ή αντιθέτως ακολουθεί κάποιο χωρικό πρότυπο (pattern) και αν προκύπτουν κάποιες ομαδοποιήσεις ή τάσεις προς εξάπλωση μεταξύ περιοχών στον ελλαδικό χώρο. Κάτι τέτοιο θα οδηγούσε σε ένα πιο αποτελεσματικό σχεδιασμό ενός συστήματος επιτήρησης με επικέντρωση στις περιοχές με εντονότερο πρόβλημα.

Τέλος η ανάπτυξη και αξιοποίηση των επιδημικών προτύπων σε ανθρώπους και ζώα μπορεί να συνεισφέρει στον έλεγχο της νόσου. Με τα επιδημικά μοντέλα μπορεί να προσομοιωθεί η συμπεριφορά ενός συστήματος, να εκτιμηθούν παράγοντες κινδύνου και οι οδοί

εξάπλωσης της νόσου για κάθε ένα από τα υποθετικά σενάρια. Με βάση τα αποτελέσματα αξιολογείται η αποτελεσματικότητα κάθε σεναρίου και τα έξοδα που προκύπτουν. Έτσι οι διαφορετικές στρατηγικές επιτήρησης μπορούν να ταξινομηθούν βάση κόστους/αποτελεσματικότητας και οι φορείς λήψης αποφάσεων να έχουν μια σαφή αξιολόγηση των πιθανών στρατηγικών και των πλεονεκτημάτων τους.

- **Διατομεακή συνεργασία**

Για τον έλεγχο της ζωνόσου οι προσπάθειες πρέπει να επικεντρώνονται κυρίως στη μείωση της έκθεσης του ανθρώπου. Είναι λοιπόν προφανές ότι η στενή και συνεχής συνεργασία μεταξύ των υγειονομικών φορέων και κτηνιατρικών υπηρεσιών σε όλα τα διοικητικά επίπεδα είναι αναγκαία και ικανή συνθήκη, προκειμένου οι τελικοί στόχοι να επιτευχθούν. Εφόσον τα δεδομένα επιτήρησης στην ανθρώπινη βρουκέλλωση είναι ακριβή και επικαιροποιημένα, μπορεί να αποτελέσουν ένα ευαίσθητο δείκτη της κατάστασης της λοίμωξης των ζώων στη χώρα ή την περιοχή. Τροφιμογενείς επιδημίες, ή από επαφή με ζώα, μπορεί να κατευθύνουν τις κτηνιατρικές αρχές σε εστίες μόλυνσης ζώων και το αντίστροφο. Για το λόγο αυτό κοινές επιδημιολογικές έρευνες πρέπει να πραγματοποιούνται, προκειμένου να καθοριστεί η διαδρομή και η εστία της μόλυνσης.

Τέλος σε κάθε περίπτωση τον πιο σημαντικό ρόλο για την οργάνωση και εφαρμογή οποιουδήποτε συστήματος επιτήρησης έχει ο ανθρώπινος παράγοντας. Στην Ελλάδα της οικονομικής κρίσης μια καθαρά τεχνοκρατική λογική που μειώνει το προσωπικό σε δημόσιους φορείς υγείας δεν μπορεί να είναι αποτελεσματική. Η υλοποίηση τέτοιων προγραμμάτων απαιτεί την τοποθέτηση επαρκούς και ειδικά καταρτισμένου επιστημονικού προσωπικού σε κάθε καίρια θέση από το διοικητικό επίπεδο ως και το επίπεδο εφαρμογής πεδίου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abdullayev Rakif, Ian Kracalik, Rita Ismayilova, Narmin Ustun, Ayden Talibzade and Jason K Blackburn, Analyzing the spatial and temporal distribution of human brucellosis in Azerbaijan (1995 - 2009) using spatial and spatio-temporal statistics BMC Infectious Diseases 2012, 12:185
2. Ahmed K, Al-Matro uk KA, Martin ez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. Am J Trop Med Hyg 1999, 61:425–427
3. Ahmed MO, Elmeshri SE, Abuzweda AR, Blauo M, Abouzeed YM, Ibrahim A, Salem H, Alzwam F, Abid S, Elfahem A, Elrais A. Seroprevalence of brucellosis in animals and human populations in the western mountains region in Libya, December 2006–January 2008. Euro Surveill. 2010;15(30):pii=19625. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19625>
4. Al Dahouk Sascha, Heinrich Neubauer, Andreas Hensel, Irene Schöneberg, Karsten Nöckler, Katharina Alpers, Hiltrud Merzenich, Klaus Stark, and Andreas Jansen Changing Epidemiology of Human Brucellosis, Germany, 1962–2005 Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 13, No. 12. 2007
5. Alton, G.G. (1985): The epidemiology of Brucella melitensis infection in sheep and goats. Brucella melitensis; a seminar, Verger, J.M., Plommet, M.- Dordrecht (Países Bajos): Martinus Nijhoff, 1985.- p. 187-196
6. Alton, G.G., Brucella melitensis. In animal brucellosis- Nielsen and Duran. CRC Press, Inc Florida, 383-409. 1990

7. Alvarez JS, Garcia PG. Incidencia, etiologia y epidemiologia de la Brucelosis en una area rural de la provincia de Lleida. Rev Esp Publica 2000 ;74 :45-53Animal Production and Health Division FAO Agriculture Department, 2003
8. Ariza J, Corredoira J, et al. Characteristics of and Risk Factors forRelapse in Humans. Clin Infect Dis 1995;20:1241-9.
9. Ariza, J.,. Brucellosis: an update. The perspective from the Mediterranean basin. Rev. Med. Microbiol. 10, 125-135 1999
10. AVDIKOU I., V. MAIPA AND Y. ALAMANOS. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece Epidemiol. Infect. 2005, 133, 905–910
11. Blasco J.M.(a) A critical step for decision makers: control or eradication of Brucella melitensis? Brucella melitensis in Eurasia and the Middle East FAO technical meeting in collaboration with WHO and OIE Rome, 2009
12. Blasco J.M.(b)Choice of vaccines and vaccination strategies Brucella melitensis in Eurasia and the Middle East FAO technical meeting in collaboration with WHO and OIE Rome, 2009
13. Bokaie S, Heydari Latibari, Abbaszadeh S, Mousakhani H, Rabbani M, Sharifi L. *Ecological study of brucellosis in humans and animals in Khoy, a mountainous District of Iran* Iranian Journal of Microbiology Volume 1 Number 4 , 2009 14-17

14. Bravo MJ, de Dios Colmenero J, Alonso A, Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. *Eur J Immunogenet* 2003, 30:433–435
15. Caporale V, Nannini D, Giovannini A, Morelli D, Ramasco M. Prophylaxis and control of brucellosis due to *Brucella melitensis* in Italy: acquired and expected results. In: *Prevention of brucellosis in the Mediterranean countries. Proceedings of the International Seminar CIHEAM CEC, MINAG (Malta), FIS (Malta)*. Valletta: CIHEAM, 1992; 127–145. 6. Repubblica Italiana
16. Corbel Michael J *Brucellosis: an Overview Emerging Infectious Diseases Vol. 3, No. 2. April–June 1997*
17. Corbel MJ, Thomas EL. Use of phage for the identification of *Brucella canis* and *Brucella ovis* cultures. *Res Vet Sci*. 1985 Jan;38(1):35–40
18. De Massis F., A. Di Girolamo, A. Petrini, E. Pizzigallo and A. Giovannini Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997–2002 *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 11, 632–636, 2005*
19. Dean AS, Crump L, Greter H, Schelling E, Zinsstag J *Global Burden of Human Brucellosis: A Systematic Review of Disease Frequency. PLoS Negl Trop Dis 6(10): e1865. doi:10.1371/journal.pntd.0001865, 2012*
20. DEMİREL Reha, Saffet ERDOĞAN, Mehmet Ali SΦZEN, *Determination of High Risk Regions of Human Brucellosis in Turkey Using Exploratory Spatial Analysis Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(1):25-35*

21. Elberg SS. A Guide to the diagnosis, treatment and prevention of human brucellosis
World Health Organization, Geneva, 1983

22. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on
Communicable Diseases in Europe 2011. Stockholm, European Centre for Disease
Prevention and Control, 2011. Available from:
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological
Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf)

23. EUROPEAN COMMISSION SANCO/6095/2009 Working Document on Eradication of
Bovine, Sheep and Goats Brucellosis in the EU , 2009

24. EUROPEAN COMMISSION(SANCO.C.2/AH/R23/2001) brucellosis in sheep and goats
The Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare, 2001

25. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control;
The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic
Agents and Food-borne Outbreaks in 2010; EFSA Journal 2012; 10(3):2597. [442pp.]
doi:10.2903/j.efsa.2012.2597. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

26. FAO Brucella melitensis in Eurasia and the Middle East technical meeting in
collaboration with WHO and OIE Rome, 2009

27. FAO. Guidelines for coordinated human and animal brucellosis surveillance Rome, 2003

28. FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis. Sixth report / Joint World Health Organization technical report series ; no. 740 – Geneva 1986
29. Foster G., Osterman BS., Godfroid J., Jacques I., Cloeckert A.: *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol.*; 2007. 57: 2688–93.
30. Garcia Carrillo C. Animal and human brucellosis in the Americas. Paris: OIE 1990:287.
31. Garin-Bastuji, B., and J. M. Verger. *Brucella abortus* and *Brucella melitensis*. In: Monograph on The Significance of Pathogenic Microorganisms in Raw Milk. 1994. Int. Dairy Fed., Brussels, Belgium. pp.167-185.
32. Georghiou PR, Young EJ. Prolonged incubation in brucellosis. *Lancet* 1991, 337:1543
33. Giannacopoulos I, Eliopoulou MI, Ziambaras T, Papanastasiou DA. Transplacentally transmitted congenital brucellosis due to *Brucella abortus*. *J Infect.* 2002;45:209-10
34. Giovannini A. Criteria for defining a vaccination programme for *Brucella melitensis* *Brucella melitensis* in Eurasia and the Middle East FAO technical meeting in collaboration with WHO and OIE Rome, May 2009
35. Grilló MJ, Barberán M, Blasco JM Transmission of *Brucella melitensis* from sheep to lambs. Department of Animal Health, *Vet Rec.* Zaragoza, 1997

36. Hadjichristodoulou C, Papatheodorou C, Soteriades E, Panagakos G, Kastritis I, Goutzianna G, Charvalos E, Tselentis Y. Epidemiological study of brucellosis in eight Greek villages using Computerised Mapping Programme. *Eur J Epidemiol* 1999 ;15 :671-80
37. Hall WH. Brucellosis. In: Evans AS, Brachman PS (eds) 2nd edition. *Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and control*. Plenum Medical Book Company. New York and London.1991: 133-149
38. Jelastopulu Eleni , Christos Bikas, Chrysanthos Petropoulos Michalis Leotsinidis. *Incidence of human brucellosis in a rural area in Western Greece after the implementation of a vaccination programme against animal brucellosis* BMC Public Health 2008, 8:241
39. Jubier-Maurin V, Boigegrain RA, Cloeckert A, Gross A, Alvarez-Martin ez MT, Terraza A et al. *Major outer membrane protein Omp25 of Brucella suis is involved in inhibition of tumournecrosis factor alpha production during infection of human macrophages*. *Infect Immun* 2001, 69:4823–4830
40. Kansouzidou, A.; Mitka, S.; Danielides, V.,: *Brucella species and biotypes isolated from humans*. *Deltion Ellenikes Mikrobiologikes Etaireias*. 41(6): 598-602 1996
41. Karagiannis I, Mellou K, Gkolfinopoulou K, Dougas G, Theocharopoulos G, Vourvidis D, Ellinas D, Sotolidou M, Papadimitriou T, Vorou R. Outbreak investigation of brucellosis in Thassos, Greece, 2008. *Euro Surveill*. 2012;17(11):pii=20116. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20116>.

42. Κατσιαούνης Θ.. Συμβολή στη μελέτη επιδημιολογίας της Βρουκέλλωσης. Αναζήτηση του μικροοργανισμού στο γάλα μηρυκαστικών. Διδακτορική Διατριβή. Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη. 1-177 (1996)
43. Kittang BR, Chelsom J, Jenum PA, Vie WS, Wendelbo Brucellosis--a rare zoonosis Tidsskr Nor Laegeforen. 2003;123(19):2705-7
44. Knopf L. Control strategies for *Brucella melitensis* FAO technical meeting in collaboration with WHO and OIE Rome, May 2009
45. Kolar, J., Some experience from brucellosis control with Rev.1 vaccine in a heavily infected country - Mongolia . FAO/WHO/OIE Round table on the use of Rev.1 vaccine in Small Ruminants and Cattle. CNEVA, Alfort, France September 21-22. 1995.
46. Kolman S, Maayan MC, Gotesman G, Roszenstain LA, Wolach B, Lang R. Comparison of the Bactec and lysis concentration method for the recovery of *Brucella* species from clinical specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:647-8.
47. Lenard D. Perspectives on brucellosis in domestic swine. Proc Brucellosis Epidemiology Conference, U.S. Department of Agriculture, Memphis, TN, April 22-24, 1991
48. Manias V, Nagel A, Mollerach A, Mendosa MA, Freyre H, Gómez A, Ferrara E, Vay C, de Los A Méndez E. *Brucella canis* endocarditis: first documented case in Argentina Rev Argent Microbiol. 2013 Jan-Mar;45(1):50-3.

49. Mayada Mosad Ahmed Shaaban Gwida *Isolation, Identification and Typing of Brucella Species as Zoonotic Pathogens by Using Conventional and Molecular Biological Methods* Doktors der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin Journal – Nr: 3432, 2010
50. Minas Markos, Anastasios Minas, Konstantinos Gourgulianis and Athanasia Stournara *Epidemiological and Clinical Aspects of Human Brucellosis in Central Greece* Jpn. J. Infect. Dis., 2007. 60, 362-366,
51. Mishal J, Ben-Israel N, et al. *Brucellosis outbreak: Analysis of risk factors and serologic screening.* Intern J Molec Med 1999;4:655-8.
52. Nicoletti P. *BRUCELOSIS: PAST, PRESENT AND FUTURE* College of Veterinary Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA, 2010
53. O.I.E. The Center for Food and Security and Public Health. *Brucellosis*, College of Veterinary Medicine, Iowa 2007
54. Obradović Zarema, Ramiz Velić *Epidemiological Characteristics of Brucellosis in Federation of Bosnia and Herzegovina* PUBLIC HEALTH doi: 10.3325/cmj.2010.51.345
55. OIE *MANUAL OF DIAGNOSTIC TESTS AND VACCINES FOR TERRESTRIAL ANIMALS* p.471, 1996
56. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. *Brucellosis.* N Engl J Med 2005, 352:2325–2336

57. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Medical progress — brucellosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:2325–36.
58. Polt SS, Dismukes WE, Flint A, Schaefer J. Human brucellosis caused by *Brucella canis*. *Ann Intern Med* 1982; 97:717-719
59. Poulou A, Markou F, Xipolitos I, Skandalakis PN. A rare case of *Brucella melitensis* infection in an obstetrician during the delivery of a transplacentally infected infant. *J Infect*. 2006;53:e39-41.
60. Robson JM, Harrison MW, Wood RN, Tilse MH, McKay AB, Brodribb TR. Brucellosis: re-emergence and changing Epidemiology in Queensland. *Med J Aus* 1993;159:153-158.
61. Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, Bahn P, Vergnaud G, Tomaso H, Al Dahouk S, Kämpfer P, Cloeckert A, Maquart M, Zygmunt MS, Whatmore AM, Pfeffer M, Huber B, Busse HJ, De BK. *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2010 Apr;60(Pt 4):801-8. doi: 10.1099/ijs.0.011148-0.
62. Scholz HC., Hofer E., Vergnaud G., Le Fleche P., Whatmore AM., Al Dahouk S. et al.: Isolation of *Brucella microti* from mandibular lymph nodes of red foxes, *Vulpes vulpes*, in lower Austria. *Vector Borne Zoonotic Dis.*; 2009. 9:153–6.
63. Scholz HC., Hubalek Z., Nesvadbova J., Tomaso H., Vergnaud G., Le Flèche P. et al. Isolation of *Brucella microti* from soil. *Emerg Infect Dis.*;2008: 14:1316–7.

64. Scholz HC., Hubalek Z., Sedláček I., Vergnaud G., Tomaso H., Al Dahouk S. et al. *Brucella microti* sp. nov., isolated from the common vole *Microtus arvalis*. *Int J Syst Evol Microbiol.*; 2008. 58: 375–82.
65. Šerić-Haračić Sabina, Mo Salman, Nihad Fejzić, Semra Čavaljuga Brucellosis of ruminants in Bosnia Herzegovina. Disease status, past experience and initiation of a new surveillance strategy *BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES* 2008; 8 (1): 27-33
66. Shelley S. Sutherland and John Searson. The immune response to *Brucella abortus* : the humoral response In animal brucellosis- Nielsen and Duran. CRC Press, Inc Florida, 66-75. 1990
67. SWENSON ROBERT M, LELAND E. CARMICHAEL, KENNETH R. CUNDY, Human Infection with *Brucella canis* *Ann Intern Med.* 1972;76(3):435-438
68. Tigist Ashagrie, Yosefe Deneke and Tadele Tolosa Seroprevalence of caprine brucellosis and associated risk factors in South Omo Zone of Southern Ethiopia *African Journal of Microbiology Research* Vol. 5(13) pp. 1682-1476, 4 July 2011 Available online <http://www.academicjournals.org/ajmr>
69. Titarrelli Em. Η βρουκέλλωση των αιγών και προβάτων στην Ιταλία 2004-2011, Περιφέρεια Κρήτης, Ημερίδα για την Βρουκέλλωση, Ηράκλειο Κρήτης, 2013
70. WHO / MZCP, Human and Animal Brucellosis . Report of a WHO/MZCP workshop . Damascus, Syrian Arab Republic, 4-5 May(1998).

71. WHO, Brucellosis, in WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases, WHO, Editor. 1999, World Health Organization: 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. p. 31-33
72. Yagupsky P. Detection of Brucellae in Blood Cultures. *J Clin Microbiol* 1999;37:3437-3442
73. Young EJ. An overview of human brucellosis *Clin Infect Dis*. 1995 21(2):283- 290
74. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991, 13:359-72
75. Zhan Y, Cheers C. Endogenous gamma interferon mediates resistance to *Brucella abortus* infection. *Infect Immun* 1993 61:4899–4901
76. Zhan Y, Cheers C. Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to *Brucella abortus* infection. *Infect Immun* 1995, 63:1387–1390
77. Αποστόλου Φ., Ε. Λυμπερόπουλος, Μ. Ελισάφ Νεότερα δεδομένα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της βρουκέλλωσης *Archives of Hellenic Medicine* 2010, 27(1):37–47
78. Δουγιάς Γεώργιος, Αγγελική Λάμπρου, Σταύρος Πατρινός Βρουκέλλωση: Επιδημιολογικά δεδομένα ενημερωτικό Δελτίο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, 2012
79. Μηνάς Α, Προγράμματα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης των μικρών μηρυκαστικών, Επιστημονική Ημερίδα Ελληνικής Κτηνιατρικής Εταιρείας: Η

- βρουκέλλωση των μικρών μηρυκαστικών , Σύγχρονες απόψεις και τάσεις, Αθήνα 14 Μαρτίου 2002, σελ 30-39
80. Μήτκα Στέλλα. Εκτίμηση των νεότερων μοριακών τεχνικών στην εργαστηριακή διάγνωση της βρουκέλλωσης Διδακτορική Διατριβή Αρ. 1653, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, 2005
81. Μπίκας Χρήστος. Επιδημιολογική μελέτη της βρουκέλλωσης στην ευρύτερη περιοχή του Νομού Αχαΐας . Διδακτορική Διατριβή Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πάτρα, 2003
82. Σαρρής Κ, Επιδημιολογία της βρουκέλλωσης Στα μικρά Μηρυκαστικά, Επιστημονική Ημερίδα Ελληνικής Κτηνιατρικής Εταιρείας: Η βρουκέλλωση των μικρών μηρυκαστικών, Σύγχρονες απόψεις και τάσεις, Αθήνα 14 Μαρτίου 2002, σελ 5-11
83. Στουρνάρα-Τσελεπίδου, Αθανασία. Συμβολή στη μελέτη της ανοσολογικής απάντησης ενήλικων και ανήλικων προβάτων και αιγών με κλασικές και νεότερες ορολογικές δοκιμές μετά από οφθαλμικό εμβολιασμό με εμβόλιο REV-1 Διδακτορική Διατριβή. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ). Σχολή Κτηνιατρική, 2008
84. Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (α). Γενική Διεύθυνση Κτηνιατρικής. Διεύθυνση Υγείας των ζώων . Τμήμα ζωοανθρωπονόσων Εγχειρίδιο εφαρμογής του προγράμματος ελέγχου και εκρίζωσης του μελιταίου πυρετού αιγών και προβάτων, Αθήνα 2012
85. Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων Υπουργική Απόφαση με αριθμό 4888/130873 (ΦΕΚ Β' 3545/31-12-2012) Αθήνα 2012

86. Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων Υπουργική Απόφαση με αριθμό 4887/130865 (ΦΕΚ Β' 3544/31-12-2012) Αθήνα 2012
87. Υπουργείο Γεωργίας . Γενική Διεύθυνση Κτηνιατρικής .Διεύθυνση Υγείας των ζώων . Τμήμα ζωοανθρωπονόσων. Πρόγραμμα ελέγχου και εκρίζωσης της βρουκέλλωσης των αιγών και προβάτων. Αθήνα 28/12/2000. Αρ.πρωτοκόλλου415386
88. Ψαρουλάκη Άννα. Η βρουκέλλωση στον άνθρωπο: Διάγνωση και θεραπεία. Δελτίο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, Αθήνα 2012