

# Çocukluk Çağında Bruselloz: Tek Merkez Deneyimi

## Brucellosis in Childhood: A Single Center Experience

Saliha KANIK YÜKSEK, Belgin GÜLHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen zoonotik bir hastalık olmasına rağmen bu hastalıkla ilgili çocuk vaka serileri oldukça azdır. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen pediatrik bruselloz vakalarını değerlendirmek ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada 1 Ocak 2009 – 30 Eylül 2018 tarihleri arasında kliniğimizde bruselloz tanısı ile takip edilen 80 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmadaki 80 hastanın 58'si (%72.5) erkek, 22'si (%27.5) kız ve yaş ortalaması 11.35±3.92 (6 ay-17 yıl) yıldı. Köy/kırsal alanda yaşama %71.3, hayvancılıkla uğraş %18.8, pastörize edilmemiş süt/süt ürünleri tüketimi %82.5 ve ailede bruselloz öyküsü %30 vakada tespit edildi. Hastaların %65'i akut ve %35'i subakut brusellozdu. *Brucella spp.* üremesi kan kültüründe %17.5, kemik iliği kültüründe %6.3, beyin omurilik sıvısı kültüründe %2.5 oranında saptandı. Komplikasyonlar arasında en sık artrit (%26.3) daha az sıklıkta sakroileit (%3.8), nörobruselloz (%3.8) ve genitoüriner tutulum (%2.5) gözlemlendi. Bir hastada konjenital bruselloz, bir hastada bruselloz ilişkili Henoch-Schöenlein Purpurası ve iki hastada bruselloz ilişkili İmmun Trombositopenik Purpura tespit edildi. Vakaların %66.3'ü hospitalize edildi. Ortalama hastaneye yatış süresi 9.19±8.18 (3-52) gün idi. Tüm hastalar kombine rejim ile tedavi edildi. Tedavi ilişkili yan etki %8.8 oranında gözlemlendi. Üç hastada relaps görülürken mortalite saptanmadı.

**Sonuç:** Bruselloz ülkemizde bir halk sağlığı sorunu olarak ciddiyetini korumaya devam etmektedir. Enfeksiyon hayvancılıkla uğraşan yetişkinler arasında yaygın bir meslek hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, gıda kaynaklı bulaş riski nedeniyle çocuklar bu hastalık açısından risk altındadır.

**Anahtar Sözcükler:** Bruselloz, Çocuk, Komplikasyon

### ABSTRACT

**Objective:** Although brucellosis is an endemic zoonotic disease in our country, the number of children case series related to this disease is quite low. The aim of this study is to evaluate the cases of pediatric brucellosis in our clinic and to contribute to the literature.

**Material and Methods:** In this study, 80 pediatric patients with the diagnosis of brucellosis follow-up by our clinic between 1 January 2009-30 September 2018 were conducted retrospectively.

**Results:** Of the 80 patients, 58 (72.5%) were male, 22 (27.5%) were female and the mean age was 11.35±3.92 (6 months-17 years). Living in a rural area was 71.3%, animal husbandry was 18.8%, consumption of non-pasteurized milk/dairy products 82.5% and a family history of brucellosis was 30%. Of the patients, 65% were acute and 35% were subacute brucellosis. *Brucella spp.* in the blood culture was found as 17.5%, in bone marrow culture was 6.3%, and in cerebrospinal fluid culture was 2.5%. Among the complications, the most common was arthritis (26.3%), and less frequently sacroiliitis (3.8%), neurobrucellosis (3.8%) and genitourinary involvement (2.5%) were observed. Congenital brucellosis was detected in one patient, Henoch-Schöenlein Purpura associated with brucellosis in one patient and Immun Thrombocytopenic Purpura associated with brucellosis in two patients. 66.3% of the cases were hospitalized. The mean hospitalization stay was 9.19 ± 8.18 (3-52) days. All patients were treated with a combined regimen. The treatment-related side effect was 8.8%. Three patients had relapse, and no mortality was detected.

**Conclusion:** Brucellosis continues to be a serious public health problem in our country. Although infection is considered as a common occupational disease among adults engaged in animal husbandry, children are at risk for this disease due to the risk of foodborne transmission.

**Key Words:** Brucellosis, Child, Complication

## GİRİŞ

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 100 ülkeden yılda yaklaşık 500 000 bruselloz vakası bildirilmektedir. Bu ülkeler arasında ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası ülkeleri çoğunluğu oluşturmaktadır (2). Enfeksiyon sığır, keçi, koyun, domuz gibi hayvanlarda daha sık olmakla birlikte tüm memelilerde görülebilmekte ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (1). Hastalık etkeni olan *Brucella* türleri küçük gram negatif koko-basillerdir. İnsanda sadece dört *Brucella* türü (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* ve *B. canis*) hastalığa neden olurken hayvanlarda çok daha fazla tür hastalık etkeni olarak görülmektedir (3). Brusellozda insanlar rastlantısal konaktırlar ve hastalığı enfekte bir hayvanla doğrudan temas (kesik ve sıyrıklardan etkenin inokülasyonu) veya enfekte bir hayvanın ürünlerinin tüketimi (ağız) yoluyla edinirler (2). Ayrıca, etken kontamine aerosollerin inhalasyonu, konjunktivaya temasta veya nadiren de olsa anneden bebeğe transplasental ve anne sütü kaynaklı bulaşabilmektedir (2). Bruselloz hayvancılıkla uğraşan yetişkinler arasında yaygın bir meslek hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, gıda kaynaklı bulaş riski nedeniyle çocuklar bu hastalık açısından ciddi risk altındadır (4).

Bruselloz tüm organ ve sistemleri etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. İnsan brusellozu subklinik (asemptomatik) hastalık, akut veya subakut hastalık, lokalize hastalık, tekrarlayan enfeksiyon ve kronik hastalık şeklinde görülebilir. Ayrıca bulgular hafiften şiddetliye değişen ciddiyette olabilir (5). Klinik bulgulardaki değişkenliğe rağmen birçok hastada görülen klasik triad ateş, artrit/artralji ve hepatosplenomegalidir (6). Diğer ilişkili semptomlar arasında karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, döküntü, gece terlemeleri, halsizlik/yorgunluk, kusma, öksürük ve farenjit yer almaktadır. Bazı hastalar odağı bilinmeyen ateş ile prezente olabilir. Çocuklarda bu semptomlara ek olarak yemeyi reddetme, kilo alamama ve büyüme geriliği görülebilmektedir. Artrit ve hepatosplenomegali dışında fizik muayenede genellikle bulgu saptanmaz. Ateş paterni oldukça değişken olabilmektedir. İnkübasyon süresi 1-4 hafta arasındadır (6,7).

Potansiyel maruziyet ile hastalığı düşündürülen semptom veya bulgu varlığında brusellozdan klinik şüphe duyulduğunda, tanı bakteriyolojik veya serolojik testlerle doğrulanmalıdır. Tanıda altın standart etkenin kan, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) veya doku kültürlerinde üretilmesidir. Kültürde üretilmesi her zaman mümkün olmadığından tanıda sıklıkla serolojik testler kullanılmaktadır. Lam (Rose-Bengal) ve standart tüp (Wright) aglütinasyon (STA) testleri, mikroaglütinasyon testi, indirekt Coombs testi, indirekt floresan testi ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kullanılabilecek serolojik testlerdir (8,9). Bunlar arasında STA ve lam aglütinasyon testleri diğerlerine göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde STA testinde 1:160 ve üzerindeki titreler pozitif olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem *B. canis*'e

karşı antikorları tespit etmemektedir. Bu nedenle klinik şüphenin devam ettiği durumlarda tanı için farklı serolojik testlerin kullanılması önerilmektedir. (9)

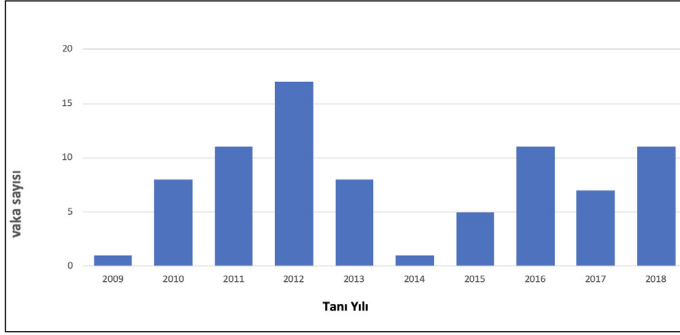
Ülkemizde endemik olarak görülen bu hastalıkla ilgili çocuk vaka serileri oldukça azdır. Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen pediatrik bruselloz vakalarını değerlendirmek ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada 1 Ocak 2009 – 30 Eylül 2018 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği tarafından bruselloz tanısı ile takip edilen 80 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadıkları şehir, başvurdukları tarih, bruselloz açısından risk faktörleri (pastörize edilmemiş süt/süt ürünlerinin tüketimi, kırsal alanda yaşama, hayvancılıkla uğraş), başvuru öncesi semptom süresi (0-2 ay: akut, 2-12 ay: subakut, >12 ay: kronik) (5), ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Başvuru şikayetleri ve fizik muayene bulguları, laboratuvar (tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri, C-reaktif protein [CRP] ve eritrosit sedimentasyon hızı [ESH]) ve mikrobiyolojik tetkikleri değerlendirildi. Kan kültürleri otomatize BACTEC (Becton Dickinson Diagnostic Instruments, Sparks, MD) ile çalışıldı ve örnekler en az iki hafta bekletildi. Bruselloz tanısı pozitif kültür (kan, kemik iliği, BOS veya dokuda) ve/veya pozitif lam aglütinasyon/STA (>1:160) testi ile doğrulandı. Klinik şüpheye rağmen negatif sonucu olan hastalarda, farklı serolojik yöntemler (İndirekt Coombs testi, ELISA veya 2-merkaptetanol aglütinasyon testi) ile enfeksiyon araştırıldı. Klinik bulgulara göre yapılan radyolojik incelemeler kaydedildi. Hastaların aldıkları tedavi rejimleri ve süreleri, tedavi ilişkili yan etkiler, hastaların tedaviye uyumu ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Tutulan organ/sistemler ve relaps (tedavi tamamlandıktan sonra ortaya çıkan yeni semptom / bulgu ile pozitif kan kültürü veya serolojik test) durumu incelendi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) istatistik programı kullanıldı. p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hastanın 58'si (%72.5) erkek, 22'si (%27.5) kız ve yaş ortalaması 11.35±3.92 (6 ay-17 yıl) yıldı. Hastaların yıllara göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Vakaların %37.6'sının (n=30) yaz, %26.3'ünün (n=21) ilkbahar, %21.3'ünün (n=17) sonbahar ve %15'inin (n=12) kış aylarında başvurduğu gözlemlendi. Kırk beş (%56.3) hasta Ankara merkez veya ilçelerinden başvurmuştu. Hastaların risk faktörleri incelendiğinde köy/kırsal alanda yaşama 57 (%71.3), hayvancılıkla uğraş 15 (%18.8), pastörize edilmemiş süt/süt ürünleri tüketimi 66 (%82.5) ve ailede bruselloz öyküsü 24 (%30) vakada tespit edildi. Başvuru öncesi semptom süresi 40.37±39.71 (2-180) gündü. Semptom



Şekil 1: Hastaların yıllara göre dağılımı

süresine göre hastaların %65'i (n=52) akut ve %35'i (n=28) subakut brusellozdu. Kronik bruselloz vakası takip edilmediği görüldü. En sık başvuru semptomları ateş %62.5 (n=50), eklem ağrısı %56.3 (n=45), halsizlik %41.3 (n=33), baş ağrısı %27.5 (n=22), gece terlemesi %25 (n=20), kilo kaybı %22.5 (n=18), eklem şişliği/kızarıklığı %21.3 (n=17), karın ağrısı %20 (n=16), bulantı-kusma %15 (n=12), kas ağrısı %13.8 (n=11) ve iştahsızlık %13.8 (n=11) iken, nadiren rastlanılan semptomlar döküntü %7.5 (n=6), öksürük %2.5 (n=2), kolda uyuşma %2.5 (n=2), servikal lenfadenopati %1.3 (n=1), kanama %1.3 (n=1), göğüs ağrısı %1.3 (n=1), konjonktivit %1.3 (n=1), skrotal şişlik %1.3

Tablo I: Hastaların laboratuvar ve mikrobiyolojik tetkik inceleme sonuçları.

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma (en küçük-en büyük)
<b>Tam Kan Sayımı</b>	
Beyaz küre sayısı	7.26 ± 3.01 (0.5-16.2)
Hemoglobin	12.2 ± 1.67 (7.4-16.4)
Trombosit sayısı	263.18± 121.72 (2-637)
	<b>%n</b>
<b>Lökopeni</b>	21.3 (17)
<b>Anemi</b>	26.3 (21)
<b>Trombositopeni</b>	12.5 (10)
<b>Pansitopeni</b>	5 (4)
<b>CRP</b>	1.67 ± 2.19 (0.04-11.3)
<b>ESR</b>	23.7 ± 18.8 (1-93)
<b>Kan biyokimyası</b>	
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	38.8 (31)
Hipoalbuminemi (<3.5 gr/dL)	3.8 (3)
Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk	6.3 (5)
Elektrolit dengesizliği	11.3 (9)
Yüksek LDH	43.8 (35)
<b>Koagülasyon testlerinde bozukluk</b>	5 (4)
<b>Brucella spp. üremesi</b>	
Kan kültürü	17.5 (14)
Kemik iliği kültürü	6.3 (5)
BOS kültürü	2.5 (2)
<b>Pozitif saptanan serolojik tetkikler</b>	
Lam aglutinasyon (Rose-Bengal) testi	65 (52)
STA testi	92.6 (74)
≥1:160	11.3 (9)
≥1:320	32.5 (26)
≥1:640	13.8 (11)
≥1:1280	33.8 (27)
≥1:2560	1.3 (1)
İndirektCoombs testi	11.3 (9)
2-merkaptotanol aglutinasyon testi	2.5 (2)
ELISA	7.5 (6)
Prozon fenomeni	3.8 (3)

**SD:** Standart Sapma, **N:** Normal, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **BOS:** Beyin omurilik sıvısı, **STA:** Standart tüp aglutinasyon, **ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay

**Tablo II:** Hastalara uygulanan tedavi rejimleri, tedavi süreleri, gözlenen yan etki ve tedavi uyumları

Uygulanan tedavi	% (n)	Relaps
<b>Osteoartiküler bruselloz</b>		
Doksisiklin + Rifampisin	23.8 (19)	5.3 (1)
Co-trimoxazole + Rifampisin	3.8 (3)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Gentamisin	3.8 (3)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Amikasin	1.3 (1)	-
Co-trimoxazole + Rifampisin + Gentamisin	1.3 (1)	-
<b>Nörobruselloz*</b>		
Doksisiklin + Rifampisin + Seftriakson	1.3 (1)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Seftriakson + Gentamisin	2.5 (2)	-
<b>Diğer hastalar</b>		
Doksisiklin + Rifampisin	46.3 (37)	2.7 (1)
Co-trimoxazole + Rifampisin	11.3 (9)	11.2 (1)
Doksisiklin + Rifampisin + Streptomisin	1.3 (1)	-
Doksisiklin + Rifampisin + Amikasin	1.3 (1)	-
Co-trimoxazole + Rifampisin + Gentamisin	2.5 (2)	-
<b>Tedavi süresi</b>		
4 hafta	2.5 (2)	-
6 hafta	87.5 (70)	2.9 (2)
8 hafta	5 (4)	-
3 ay	1.3 (1)	100 (1)
6 ay	3.8 (3)	-
<b>Tedavi uyumsuzluğu</b>		
	5 (4)	-
<b>Yan etki</b>		
	8.8 (7)	-
<b>Yan etki şekli</b>		
	<b>n</b>	
Doksisiklin ile fotosensitivite	1	
Doksisiklin ile kusma	1	
Doksisiklin ile mukozit	1	
Rifampisin ile bulantı-kusma	1	
Streptomisin ile işitme kaybı	1	
Co-trimoxazole ile ilaç erüpsiyonu	1	
Seftriakson ile safra taşı	1	

\*Nörobruselloz tanısı iki hastada BOS kültüründe üreme bir hastada BOS'ta pozitif STA titre sonucu ile konuldu

(n=1) ve adet düzensizliği %1.3 (n=1)'di. Fizik muayenede artrit %30 (n=24), hepatomegali %16.3 (n=13), ateş %12.5 (n=10), splenomegali %10 (n=8), döküntü (makülopapüler veya peteşi/ ekimoz) %10 (n=8), servikal lenfadenopati %2.5 (n=2), skrotal şişlik %1.3 (n=1) ve pretibial ödem %1.3 (n=1) olarak saptandı. Otuz iki (%40) hastanın fizik muayenesi tamamen normaldi. Eklem tutulumları genellikle monoartiküler ve gezici tipte iken, en sık tutulan eklemler diz ve kalça eklemleriydi. Hastaların laboratuvar ve mikrobiyolojik tetkiklerinin inceleme sonuçları Tablo I'de gösterilmiştir. STA testinde titre arttıkça hastaların kan kültürü üremeleri anlamlı şekilde (p=0.03) artarken, kemik iliği ve BOS kültür üremelerinde bu ilişki saptanmadı.

Hastaların klinik bulgularına göre yapılan radyolojik incelemelerde; 44 (%55) hastaya abdominal ultrasonografi, 12 (%15) hastaya kranial görüntüleme (magnetik rezonans görüntüleme [MRG] veya bilgisayarlı tomografi), 11 (%13.8) hastaya eklem yönelik görüntüleme (eklem ultrasonografisi veya MRG), 2 (%2.5) hastaya boyun ultrasonografisi ve 1 (%1.3) hastaya skrotal ultrasonografi yapılmıştı. Abdominal ultrasonografide en sık hepatosplenomegali %39 (n=31), reaktif intra-abdominal lenfadenopati %25.1 (n=20) ve pelvik/ intra-abdominal serbest sıvı %5.1 (n=4) saptanırken, 9 (%11.3) hastanın abdominal ultrasonografisi normaldi. Hastaların boyun ultrasonografilerinde büyümüş reaktif servikal lenfadenopatiler,

eklem ultrasonografilerinde ise sinovit ve artmış eklem sıvısı tespit edilirken scrotal ultrasonografi yapılan bir hastada epididimoorşit saptandı. Kranial MRG'de bir hastada bilateral frontoparietal ve periventriküler beyaz cevher yerleşimli multifokal milimetrik çok sayıda odaklar, bir hastada her iki lentiform nukleus seviyesinde beyaz cevher yerleşimli milimetrik çok sayıda perivasküler odaklar ve bir hastada sol parahipokampal alanda gyrus uncus seviyesinde asimetric sinyal artışları tespit edildi. Kranial görüntülemesinde patoloji tespit edilen bu üç vaka BOS inceleme sonuçlarına göre nörobruselloz tanısı aldı. Hastaların kalça MRG'lerinde saptanan en sık bulgular sakroileit, osteit ve myozitti. Adet düzensizliği ve kalça ağrısı ile başvuran bir hastanın kalça MRG'sinde sakroileite ek olarak uterus ve vajen duvarı boyunca yoğun kontrast tutulumu ve inflamasyon lehine kalınlaşma saptandı.

Hastaların bruselloz ilişkili komplikasyonları değerlendirildiğinde en sık artrit (%26.3, n=21) olduğu görülürken, daha az sıklıkta sakroileit (%3.8, n=3), nörobruselloz (%3.8, n=3) ve genitoüriner tutulum (%2.5, n=2) gözlemlendi. Bir hastada konjenital bruselloz, bir hastada bruselloz ilişkili Henoch-Schöenlein Purpurası (HSP) ve iki hastada bruselloz ilişkili İmmun Trombositopenik Purpura (ITP) tespit edildi. Hastalara uygulanan tedavi rejimleri, tedavi süreleri, gözlenen yan etki ve tedavi uyumları Tablo II'de özetlenmiştir. Tüm tedavi alan hastaların içinde 3 (%3.8) hastada relaps görüldü. Bu hastaların ikisinde relaps pastörize edilmemiş süt/süt ürünlerine maruziyetin devam etmesine bağlandı.

Vakaların %66.3'ü (n=53) hospitalize edilmişti. Ortalama hastaneye yatış süresi 9.19±8.18 (3-52) gün iken, hastaneye yatış nedenleri sırasıyla artrit ve yürüyememe (%21.3, n=17), tedavi düzenlenmesi/uyumsuzluğu/yan etki (%13.8, n=11), nörobruselloz düşündürülen semptom ve bulgu olması (%10, n=8), tetkik planlanması (%8.8, n=7), ciddi hematolojik tutulum (%8.8, n=7) ve bulantı-kusma veya karın ağrısı nedeniyle beslenememe (%3.8, n=3) şeklindeydi.

Hastaların semptom süresine göre sınıflaması (akut ve subakut bruselloz) ile hastaların yaş, cinsiyet, risk faktörleri, semptom, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve hastaneye yatış arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Uygulanan tedavi rejimi ile yan etki ve tedavi uyumsuzluğu arasında da ilişki tespit edilmedi.

## TARTIŞMA

Ülkemizde endemik olan bruselloz bölgesel farklılıklar gösterse de özellikle hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı Doğu ve Güneydoğu illerinde daha sıklıkla görülmektedir (5). Çeşitli çalışmalarda bildirilen seroprevalans oranları %1.3 ila %26.7 arasında değişmektedir (10). Türkiye'den yapılmış olan nadir çocukluk çağı brusellozu vaka serilerinde ortalama yaş 5-11 yıl arasında cinsiyet ise erkek lehine raporlanmıştır (11-13). Çalışmamızda elde edilen yaş ortalaması ve cinsiyet sonuçları literatürle uyumlu bulunmuştur. Bruselloz tüm mevsimlerde

görülebilir bir enfeksiyon olmakla birlikte özellikle hayvanların yavrulama dönemleri ve peynir yapımının arttığı ilkbahar ve yaz aylarında insidansı artmaktadır (10). Çalışmamızda bu veri ile uyumlu olarak vakaların ilkbahar ve yaz aylarında daha sık başvurdukları görülmüştür. Hastalığın bilinen en önemli risk faktörü süt ve özellikle peynir gibi süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesidir (1,2). Bunun dışında, hayvancılıkla uğraş ve kırsal alanda yaşam brusellozlu hayvanlarla temas riskini arttırdığından diğer önemli risk faktörleridir (3). Çalışmamızda pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin kullanımı %82.5 ve kırsal alanda yaşam %71.3 gibi yüksek oranlarda bulunmuş, hayvancılık ile uğraş göreceli olarak düşük saptanmıştır. Çocukluk çağı çalışmaları ile karşılaştırıldığında verilerin benzer olduğu söylenebilir (12,13). Yoldaş ve ark. (14) tarafından hastanemizden yapılan ve 2000-2010 yıllarını kapsayan retrospektif çalışmada pastörize edilmemiş hayvansal ürün kullanımı benzer oranda (%80.4) bulunmakla birlikte kırsal alanda yaşam daha düşük oranda (%35.1) tespit edilmiştir. Ailede bruselloz öyküsü bulunması, en sık bulaş yolunun gıda kaynaklı olması ve aile bireylerin ortak gıda tüketimi nedeniyle bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5, 14). Bu nedenle, brusellozlu vaka tespit edildiğinde aile taraması yapılması oldukça önemlidir. Çalışmamızda ailede bruselloz öyküsü %30 oranında bulunmuş olup, bu oran diğer pediatrik çalışmalarda benzer sonuçlarla desteklenmiştir (13,14,16). Hastalarımızın başvuru öncesi semptom süresine göre sınıflamasında %65'inin akut ve %35'inin subakut bruselloz grubunda olduğu ve hiç kronik bruselloz vakası izlenmediği görüldü. Yoldaş ve ark. (14) çalışmasında ise akut form %75.3, subakut form %23.7 ve kronik form %1 olarak saptanmıştır. Yayınlanan çocukluk çağı brusellozu çalışmalarında erişkinden farklı olarak kronik bruselloz vakalarının daha az sıklıkta olduğu ve vakaların genellikle akut veya subakut seyrettiği özellikle vurgulanmaktadır (5).

Brusellozda en sık başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları birçok hastalıkla karışabilecek spesifik olmayan semptom ve bulgulardır (2,4,5). Bu çalışmada da en sık saptanan semptomlar ateş, eklem ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, gece terlemesi ve kilo kaybı iken en sık bulgular klasik bruselloz triadı ile uyumlu olarak artrit, ateş ve hepatosplenomegali idi. Brusellozda osteoartiküler tutulumla sıklıkla rastlanılmaktadır ve bazı serilerde %90'lara kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (14). Artrit genellikle monoartrit veya asimetric periferik oligoartrit şeklinde görülmekte, septik veya reaktif olabilmekte, sıklıkla diz ve kalça gibi büyük eklemleri etkilemektedir. Reaktif artrit septik artrite göre daha sık görülür ve gezici karakterde olabilir (17,18). Hastalarımızda artrite %30 oranında rastlandı. Literatürle uyumlu olarak sıklıkla monoartiküler veya gezici tipte reaktif artrit şeklinde idi ve daha çok büyük eklemler tutulmuştu. Sakroileit erişkin serilerinde en sık osteoartiküler tutulum olarak rapor edilmekle birlikte çocuklarda oldukça nadirdir (18). Osteomyelit ise diğer osteoartiküler tutulumlar arasında en nadir görülenidir. Tedavisinin uzun sürmesi ve cerrahi gerektirebilmesi nedeniyle önemlidir (17,18). Bizim serimizde de sakroileit ve osteomyelite daha az sıklıkta rastlanılmıştır. Osteoartiküler tutulumda



konvansiyonel radyografinin duyarlılığı düşük olup, MRG hem duyarlılığının yüksek olması hem de komplikasyonları erken dönemde ortaya koyması nedeniyle öncelikli yöntem olarak önerilmektedir, Ultrasonografi periferik artritte erken dönem değişikliklerin tespit edilmesinde yardımcı olabilir (18). Bizim çalışmamızda osteoartiküler tutulumun gösterilmesinde daha çok MRG ve ultrasonografinin tercih edildiği görülmüştür.

Brusellozda elde edilen rutin laboratuvar sonuçları non-spesifikrit ve tanı koydurmaz. Anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni veya pansitopeni gibi hematolojik değişikliklere sıklıkla rastlanır (2,4). Bizim hastalarımızda en sık hematolojik tutulum anemi iken, sonrasında sırasıyla lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni idi. Kullanılan ve özgül olmayan diğer testler arasında CRP ve ESR gibi akut faz reaktanları ile karaciğer fonksiyon testleri gibi biyokimyasal parametreler de yer almaktadır. Ancak bu testler de tanı koydurucu değildir. Tedavi yanıtının değerlendirmesinde ve hepatit gibi olası organ tutulumlarının gösterilmesinde yardımcı olurlar (5,6). Çalışmamızda akut faz reaktanlarında yüksekliğin ön planda olmadığı ancak biyokimyasal parametrelerde ve özellikle karaciğer fonksiyon testlerinde etkilenmeye sık rastlandığı görülmüştür. Altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen üreme oranlarının düşük olması nedeniyle kültürden çok serolojik testler tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır (8,9). Çapraz reaksiyon riskine rağmen lam ve tüp aglutinasyon testleri günlük pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (16). Çalışmamızda serolojik testlerden Rose-Bengal ve STA testleri ön planda kullanılmış ve pozitiflik oranları sırasıyla %65 ve %92.6 olarak bulunmuştur. Alınan numunelerden elde edilen *Brucella spp.* üreme oranları genel olarak düşük saptanmıştır. En yüksek üreme kan kültüründe tespit edilmesine rağmen onun da %17.5 gibi oldukça düşük bir oranda kaldığı görülmektedir. Kan kültürü pozitifliğinin yapılan çocukluk çağı brusellozu çalışmalarında %17.8 – 27.4 arasında bildirildiği dikkate alınır, elde edilen sonucun literatürle uyumlu olduğu söylenebilir (11,13). Çalışmamızın ilginç bir sonucu olarak STA titre pozitifliği arttıkça kan kültüründe pozitiflik oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Elde edilen pozitif STA titre düzeyi ile kan kültüründe üreme oranları arasında anlamlı bir ilişki şu ana kadar bildirilmemiştir.

Nörobruselloz pediatrik grupta erişkine göre oldukça nadir görülen bir komplikasyondur ve sıklığı %0.8-1 arasında bildirilmiştir (5,13). Ancak bazı serilerde bu oran %17.8'lere kadar çıkmaktadır (14). Kronikleşme eğilimde olmakla birlikte çocuklarda prognozu iyi seyirlidir. Tutulum sıklıkla menenjit veya meningoensefalit şeklinde olmaktadır (19,20). Tanıda ve kronikleşmenin önlenmesinde klinik şüphe oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızda klinik belirti ve bulguları ile nörobruselloz şüphesi olan tüm vakalara lomber ponksiyon ve kranial görüntüleme ile inceleme yapılmıştır. Nörobruselloz oranı %3.8 olarak bulunmuştur. Üç vakanın tamamı menenjit tanısı almış ve hiçbirinde kronikleşme gözlenmemiştir. Brusellozda ürogenital tutulum oldukça nadirdir ve en sık tutulum şekli epididimoorşittir (5). Bizim çalışmamızda da ürogenital tutulum sadece iki vakada rastlanmıştır. Döküntü brusellozlu vakalarda %0.7-17

oranında görülmekte ve eritem, papül, peteşi, ürtiker, eritema nodozum, subkütanöz abse ve kütanöz vaskülit şeklinde olabilmektedir (5). Bizim hastalarımızda döküntü %10 oranında ve makülopapüler veya peteşi/ekimoz şeklinde görülmüştür. Bruselloz ilişkili HSP ve ITP çok nadir tutulumlar olup literatürde vaka takdimleri şeklinde yer almıştır (21,22). Bizim serimizde bu nadir tutulumlara nispeten sık rastlandığı söylenebilir.

Çocuk hastalarda bruselloz tedavisi yaşa ve tutulan organ/ sisteme göre belirlenmektedir. *Brucella* türleri hücre içi mikroorganizmalar olduğundan ve monoterapi ile nüks oranları arttığından tedavide uzun süreli kombinasyon rejimleri önerilmektedir (6,11). Çocuklarda yapılan bir çalışmada kür oranı altı haftalık tedavi ile %89.1 sekiz haftalık tedavi ile %95.5 bildirilmiştir (23). Genel olarak kabul edilen tedavi süresi altı haftadır (11). Çalışmamızda seçilen tedavi kombinasyonları yaşa ve tutulumu göre belirlenmiş olup en sık uygulanan tedavi süresi 6 hafta olarak saptanmıştır. Tedavi rejimi ve süreye göre relaps oranları %0-85 arasında değişmektedir (14). Relapsta etkili olan faktörler arasında yetersiz ve uygun olmayan tedavi, tedaviye uyumsuzluk ve maruziyetin devam etmesi sayılabilir (16). Hastalarımızda tedaviye uyumsuzluk %5 ve relaps %3.8 oranında tespit edildi. Relaps görülen hastalarda maruziyetin devam ettiği görüldü.

Sonuç olarak, bruselloz ülkemizde sık görülen bir zoonotik hastalıktır. Her yaştan bireyi etkileyebilmesi, hastaların özgül olmayan semptom ve bulgularla başvurusu, ciddi organ tutulumları görülebilmesi ve gecikmiş tanı/tedavi sonucunda önemli ekonomik kayıplara yol açabilmesi nedeniyle klinisyenlerin akılda tutması gereken bir hastalıktır. Hastalığın kontrolünün sağlanmasında hayvan enfeksiyonunun önlenmesi ve halkın bilinçlendirilmesi önemlidir. Bu çalışma pediatrik yaş grubunda bruselloza dikkat çekmek ve literatüre katkı sağlamak amacıyla yayınlanmıştır.

#### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

#### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

#### KAYNAKLAR

1. Pappas G. The changing *Brucella* ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:S8-11.

2. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucellosis: a re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 2010;140:392-8.
3. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, den Hartigh AB, Tsois RM. Interactions of the human pathogenic *Brucella species* with their hosts. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:523-41.
4. Yagupsky P. Pediatric brucellosis: an (almost) forgotten disease. *Adv Exp Med Biol* 2011;719:123-32.
5. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:e469-78.
6. Ramin B, MacPherson P. Human brucellosis. *BMJ* 2010;341:884-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Brucella suis* infection associated with ferals wine hunting—three states, 2007-2008, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:618-21.
8. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS, Patil SV, Gobbur RH, Peerapur BV. Childhood brucellosis: a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 2004;50:153-7.
9. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:12-7.
10. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey - an overview. *Int J Infect Dis* 2012;16: 228-35.
11. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:114-9.
12. Helvacı M, Atila D, Barışık V. Çocukluk çağı brusellozlu 57 vakanın geriye dönük değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2011;21:135-8.
13. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk çağında bruselloz. *J Pediatr Inf* 2011;5:59-62.
14. Yoldas T, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Sayli TR. Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:446-9.
15. Vardar F, Gökşen D, Kurugül Z, Özkinay F. Bruselloz Tanı ve Sağaltımı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000;7:29-32.
16. Kara SS, Aslan MH, Volkan B, Özel M, Fettah A. Bruselloz Tanılı 94 Çocuk Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Kocatepe Medical Journal* 2016;17:60-5.
17. Bosilkovski M, Kirova-Urosevic V, Cekovska Z, Labacevski N, Cvetanovska M, Rangelov G, et al. Osteoarticular involvement in childhood brucellosis: experience with 133 cases in an endemic region. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:815-9.
18. Günal Ö, Bahadır-Ülger FE, Barut Ş, Ülger A. Osteoartiküler Bruselloz. *Klimik Dergisi* 2011;24:76-81.
19. Martinez-Chamorro E, Munoz A, Esparza J, Munoz MJ, Giangaspro E. Focal cerebral involvement by neurobrucellosis: pathological and MRI findings. *Eur J Radiol* 2002;43:28-30.
20. Haji-Abdolbagi M, Rasooli-Nejad M, Jafari S, Hasibi M, Soudbakhsh A. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: Review of 31 cases. *Arch Iranian Med* 2008;11:21-5.
21. Akgun C, Akbayram S, Guner S, Aktar F, Temel H, Basaranoglu M. Brucellosis as a trigger agent for Henoch-Schönlein purpura. *Bratisl Lek Listy* 2012;113:506-7.
22. Farah RA, Hage P, Al Rifai A, Afif C. Immune thrombocytopenic purpura associated with brucellosis. Case report and review of the literature. *J Med Liban* 2010;58:241-3.
23. Roushan MR, Mohraz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 544-5.