

Türkiye'nin endemik bölgesi Van'da çocuk bruselloz hastalarının incelenmesi

The evaluation of brucellosis in children in an endemic region of Turkey, Van

Erdal Sarı¹, İlkyay Özgen Sarı², Aysu Say¹, Feray Güven¹, Almala Pınar Ulutaş¹

¹Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²Ordu Gököy Devlet Hastanesi, Ordu

Özet

Bruselloz özellikle ülkemizin doğu ve güneydoğu kesimlerinde endemik olarak görülen önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu makalede çocuklarda brusellozun klinik ve laboratuvar bulgularının ve tedavi sonuçlarının etkinliğini değerlendirmek amaçlandı. Eylül 2010 ile Şubat 2011 tarihleri arasında yaklaşık 6 aylık dönemde çocuk polikliniğine bruselloz düşündürülen şikayetlerle başvuran çocuklar tetkik edildi. Tetkik edilen hastaların 43'üne bruselloz tanısı konuldu ve başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Olguların 22'si erkek (%51) olup ortalama yaşları 9.3 yaş (4 yaş-13 yaş) arasında idi. En sık başvuru yakınmaları; halsizlik olguların tamamı (%100), kas ağrısı olguların tamamı (%100) ve kilo kaybı (%86) idi. Olguların fizik muayenelerinde; artrit (%48), lenfadenopati (%6) ve splenomegali (%13) saptandı. Laboratuvar bulgularında olguların %51'inde sedimentasyon yüksekliği, %65'inde ALT/AST yüksekliği ve %72'sinde ise CRP pozitifliği vardı. Olguların tamamında pozitifliği. Kan kültüründe üreme olguların %6'sında tespit edildi. Olguların tamamına en az ikili antibiyotik tedavisi verildi. Rölaps %11 (n=5) oranında görüldü, mortalite gözlenmedi. Bruselloz özellikle hastalığın yaygın olduğu bölgelerde sağlık ekiplerinin üzerinde durması gereken ve koruyucu tedbirlerin alınması ve etkin tedavinin uygulanması gereken toplumsal sağlık problemi.

Anahtar kelimeler: Bruselloz; çocuk; laboratuvar bulguları; tedavi.

Abstract

Brucellosis is an important infectious disease especially endemic in Eastern and Southeastern Turkey. In this study, we aimed to evaluate the clinical, laboratory and treatment results of Brucellosis in children. Children with nonspecific findings suggestive of Brucellosis were included from September 2010 to February 2011 from the outpatient clinic. The symptoms, physical findings and laboratory values are analyzed in 43 children who were diagnosed as Brucellosis. The mean age of children was 9.3 years (range: 4-13 years), 51% (n=22) were male. Most common complaint was fatigue (100%), myalgia (100%) and weight loss (86%). Arthritis (48%), lymphadenopathy (6%), and splenomegaly (13%) has been identified. Laboratory values revealed high sedimentation rates (51%), high AST/ALT (65%), high CRP levels (72%). Brucella agglutination test was positive in all of the patients. Brucella was identified in 6% of blood cultures. All of the patients were treated with antibiotics of least two-drug combination. The relapse rate was 11% (n=5) and no mortality was observed. Brucellosis is an important health issue, especially in endemic regions, necessitating preventive measures and effective treatment.

Keywords: Brucellosis; children; laboratory values; treatment.

Giriş

Bruselloz, Dünya'nın belli bölgelerinde endemik olarak görülen, hayvanlardan insanlara bulaşan bir hastalıktır (1-3). Brusella bakterisinin insanlara bulaşması hayvanlardan doğrudan temasla veya pastörize edilmemiş süt ya da süt ürünlerinin alınması ile olur (1-3,4). İnsanda hastalık yapan brusella türleri B. Abortus, B. Melitensis, B. Suis ve B. Canistır (1-3).

Hastalığın kuluçka süresi bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir, genellikle bulaştıktan birkaç hafta içinde hastalık bulguları ortaya çıkar (1). Türkiye'de resmi rakamlara göre brusella olguları 2005 yılında 14644 (20.32/100000) olarak bildirilmiştir (5). Brusella'nın en yoğun olduğu iller; Van, Siirt, Iğdır, Ardahan, Batman, ve Aksaray'dır (5). Etkin insan vücuduna ciltten, solunum yoluyla, konjonktivallerden, ağızdan, anne karnında veya anne sütüyle girebilir (1,4,6,7). Brusella bakterisi insana bulaştıktan sonra retikuloendotelial sistemde çoğalır. Hastalığın başlıca klinik semptom ve bulguları yüksek ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı, terleme, halsizlik, dalak büyümesidir. Kilo kaybı, artrit, kusma,

karın ağrısı, baş ağrısı, öksürük görülebilir (2). Ancak hastalığın klinik ortaya çıkış bulguları değişken olabilir (1-3,4). Kesin tanı vücut sıvılarının kültüründe üretilmesiyle olur fakat yaygın olarak kullanılan tanı biçimi serumda brusella antikorlarının varlığını ortaya koyan serum aglütinasyon testidir. Tek serum örneğinde brusella titresinin 1:160 veya üzerinde olması tanı için yeterli kabul edilmektedir (1,2,4,8,9). Bu çalışmada, Van Çaldıran Devlet Hastanesinde brusellozlu çocuk hastaların klinik, laboratuvar sonuçları ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Eylül 2010- Şubat 2011 tarihleri arasında Van Çaldıran Devlet Hastanesinde bruselloz tanısı konulan çocuk hastalar incelendi. Çalışmayla ilgili Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk hastanesi Etik Kurulundan gerekli izinler alındı. Çalışmaya Çaldıran Devlet Hastanesi laboratuvarında (Wright) testi ile serum brusella aglütinasyon titresini 1:160 veya üzerinde tespit edilen çocuklar alındı. Hastanın şikayetleri iki aydan az ise akut bruselloz, iki ay bir yıl arası ise subakut bruselloz, bir yıldan fazla ise kronik bruselloz olarak değerlendirilmesi planlandı (3,4). Çocukların yaş ve

İletişim/Correspondence to: Erdal Sarı, Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE
Tel: + 90 505 241 18 11 erdalsari@gmail.com

Geliş Tarihi: 30.07.2012 **Kabul Tarihi:** 30.08.2012
Received: 30.07.2012 **Accepted:** 30.08.2012

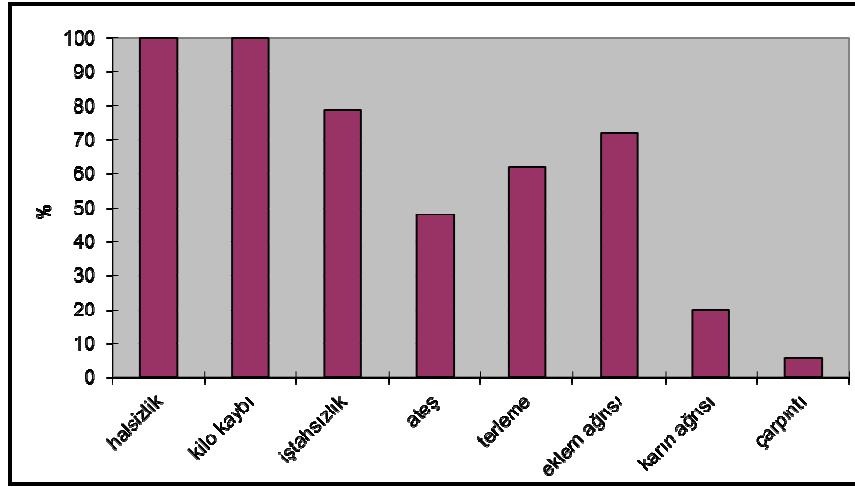
DOI: 10.5455/GMJ-30-2012-111
www.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888

cinsiyetleri kaydedildi. Ailede bruselloz tanısı almış olanlar ve benzer şikâyetleri olanlar sorgulanıp kaydedildi. Geliş yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve mikrobiyolojik incelemeleri [serum brusella aglütinasyon titresi, tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), transaminazlar (ALT, AST) değerlendirildi. Hastaların uygulanan tedaviye yanıtları değerlendirildi.

Sonuçlar

Belirlenmiş tanı kriterlerine uyan, bruselloz tanısı almış olan 43 vaka belirlendi. Hastaların 22'si(%51) erkek, 21'i (%49) kız ve ortalama yaşları 9,3 yıl (yaş dağılımı, 4-13 yıl) idi. Hastaların tamamında pastörize olmayan

süt, peynir yeme ve hayvan teması, % 72 oranında ailede bruselloz tanısı almış aile bireyi öyküsü vardı. Semptom süresine göre %79'u (n=34) akut, %21'i (n=9) subakut bruselloz olarak değerlendirildi ve ortalama semptom süresi 40 gün (4-365 gün) olarak bulundu. Değerlendirmeye alınan hastalarımız arasında kronik bruselloz olarak değerlendirilen hastamız olmadı. Çalışmaya alınan olguların %100'ünde halsizlik ve kas ağrısı (n=43), %86 (n=37)'sında kilo kaybı, % 79'unda (n=34) iştahsızlık, % 48'inde ateş (n=21), % 62'sinde terleme (n=27), % 72'sinde eklem ağrısı (n=31), % 20'sinde karın ağrısı (n=9), % 6'sında çarpıntı (n=3) şikâyetleri vardı (Şekil 1).



Şekil 1. Hastalarımızın başvuru şikâyet yüzdelerinin dağılımı.

Fizik muayenede % 48'inde ateş (n=21), % 48'inde artrit (n=21), % 13'ünde splenomegali (n=6), % 6'sında lenfadenomegali (n=3) mevcuttu. Hastaların hiçbirinde döküntü, hepatomegali yoktu.

Hiçbir olguda santral sinir sistemi tutulumu tespit edilmedi. Olguların vücut ağırlığı ve boy persentilleri yaşlarından geriydi.

Ortalama hemoglobin değeri 13,2 g/dl (10-15,7) bulundu ve hastaların %13'ünde anemi vardı (Tablo 1). Ortalama beyaz küre sayısı 9030,2/mm³ (4500-12900) ve ortalama trombosit sayısı 252700/mm³ (140000-368000) idi; 6 hastada trombositopeni mevcuttu. Hiçbir hastada lökopeni veya nötropeni görülmedi. Serum transaminaz düzeyleri çalışılan 43 hastanın 28 (%65) anlamlı artış

saptanırken, ESR çalışılan 43 hastanın 37'sinde (%87), CRP düzeyi çalışılan bakılan 43 hastanın 31'inde (%72) artış vardı. Hastaların tümünde serum Wright aglütinasyon testinde pozitiflik bulundu. Wright aglütinasyon 28'inde 1:320, 15'inde 1:160 titrede pozitif idi. Kan kültürü hastaların % 6'sında (n=3) üreme vardı.

Hastalar akut ve subakut bruselloz olarak iki gruba ayrıldı. Subakut gruptaki dokuz hastanın yedisinde eklem tutulumu, ikisinde lenfadenopati ve dördünde splenomegali vardı. Çalışmaya alınan 43 hastanın 42'sine altı hafta süreyle rifampisin, doksisisiklin veya rifampin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) verildi. Bir hasta başka bir merkeze devredildi. Rölaps olgularına en az ikili tedavi altı hafta süreyle verildi.

Tablo 1. Bruselloz hastalarının laboratuvar değerleri (n:43).

	Minimum	Maksimum	Ortalama± Standart sapma
Hemoglobin (g/dL)	10	15,7	13,2±1,68
Trombosit (10 ³ /mm ³)	140	368	252,7±68,2
Lökosit(/mm ³)	4500	12900	9030,2±2544
ALT (IU/L)	12	72	49,9±17,8
AST (IU/L)	19	98	62,7±22,5
ESR	18	55	31,4±9
CRP (mg/dl)	0,7	4,2	1,8±0,98

Tartışma

Bruselloz dünya genelinde eradike edilememiştir ve hala yaygınlığını korumaktadır. Hastalık, ABD’de koruyucu önlemlerle iyice azaltılmıştır ve yıllık yeni olgu sayısı yaklaşık 100 olarak bildirilmektedir (10,11). Bruselloz, ülkemizde Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da endemik olarak görülmektedir (5,12). Tanır ve ark. (13) bir çalışmada erkek vakalarda daha sıkı (tüm vakaların %70’i) ve ortalama yaş 9 yıldı. Çalışmamızda ortalama yaş 9,3 yıl iken, cinsiyet farkı anlamlı değildi ve literatürde belirtilen hastalığın her iki cinste benzer oranlarda görüldüğü bilgisi ile uyumlu idi.

Ülkemizde Buzgan ve ark.’nın (12) Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri’nde yaptıkları çocuk ve erişkin vakaları içeren bir araştırmada pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin kullanımı öyküsü %63 oranında bulunmaktadır. Çelebi ve ark. (14) Bursa’da yaptıkları çalışmada %51 oranında çiğ süt ve süt ürünleriyle beslenme öyküsü tespit etmişlerdir. Çalışmamızda bulunan %100 oranı bu veri ile benzerlik göstermektedir, bunun sebebini çalışmanın kırsal kesimde yapılmış olmasına bağladık. Çalışmamızda hayvan teması öyküsü %100’dür. Oranlardaki bu farklılığın olgularımızın tamamının (%100) tek bir endemik bölgede yaşamaları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Aile bireylerinde bruselloz varlığı; Güney Amerika’da yapılan bir çalışmada %50,9 (15), İsrail’den yapılan çalışmada %9 (16) oranında bildirilmiştir. Türkiye’de Ankara ilinde Karadağ-Öncel ve ark.’nın (17) bir çalışmada ailede bruselloz hikâyesi %33 olarak bulunmuştur. Bursa’da yapılan bir çalışmada ise %32,3 olarak bildirilmiştir (14). Çalışmamızda aile bireylerinde hastalık öyküsü %72 oranında bulunmuştur. Ankara ve Bursa’da yapılan çalışmalarda ülkenin değişik bölgelerinden olgular değerlendirilirken, bizim çalışmamızda tek bir endemik ve kırsal bölgeden gelen hastalardan oluşmaktaydı. Hastalığın yaygın olduğu bölgede ortak temas ve beslenme alışkanlıklarının benzer olması nedeniyle aile bireylerinde hastalığa daha yüksek oranda rastlanması şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda hastalarımızın en başlıca şikâyetleri sırayla kilo kaybı, kas ağrısı, halsizlik, ateş, terleme ve iştahsızlıktı. Daha az sıklıkta eklem şişliği-ağrısı ve karın ağrısı ile karşılaşıldı. Literatürde en sık başvuru şikâyeti ateş olmasına rağmen (13,18-20) bizim çalışmamızda en sık başvuru şikâyeti halsizlik (%100), kas ağrısı (% 100) ve kilo kaybı (% 86) idi. Bu neticeler hastaların belki de en çok rahatsız oldukları şikâyet ile hastaneye başvurmaları ile ilgili olabilir. Araştırmalar arasında farklı neticeler Brusellozun çok farklı bulgularla ortaya çıkmasına da bağlanabilir. Fizik muayene bulgularına bakıldığında çalışmamızda en sık ateş (%48) vardı. Bir diğer sık görülen bulgu ise artrit/artralji idi (%48). Artrit, çalışmamızda Ankara’da yapılan bir çalışmaya (17) benzer oranlarda (%50) bulundu. Brusella türlerinin retikuloendotelial sistemde çoğalmalarına bağlı olarak görülebilen hepatosplenomegali ayrı bir muayene bulgusudur (21). Çelebi ve ark.’nın (14) çalışmada saptanan muayene

bulgularına bakıldığında hastaların %24,2’sinde hepatomegali, %17,7’sinde splenomegali, %25,8’inde lenfadenopati saptanmıştı. Karadağ-Öncel ve ark. (17) yaptığı geriye dönük çalışmada %27 oranında lenfadenomegali, % 7 oranında splenomegali bildirilmiş, hepatomegaliye rastlanmamıştır. Çalışmamızda %6 oranında lenfadenopati ve %13 oranında splenomegali vardı, hiçbir hastada hepatomegali görülmedi.

Hastalarımızdan hiçbirinde makülopapüler veya diğer döküntü formları görülmedi (4). Nörobruselloz, genellikle geç tanı alan hastalarda, brusellozlu vakaların %5’inden azında görülür (13,12,22). Serimizde nörobrusellozlu vaka olmaması hasta sayısının çok fazla olmaması, çalışma endemik bölgede yapıldığı için aileler ‘peynir hastalığı’ olarak tanımladıkları brusellozun bulgularından şüphelenerek hastaneye erken dönemde başvurmaları ile açıklanabilir. Kan sayımı tamamen normal olabildiği gibi anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni brusellozda görülebilen hematolojik bulgulardır ancak hastalığa özgü bulgular değildir (23,24). Hastalarımızın %13’ünde (n=6) anemi tespit edildi, bu oran ülkemiz verilerine ile uyumludur (25), ancak bu netice bölgenin rakımı yüksek olduğu için anemi tanısı için yeterli olmayabilir. ESR, CRP ve aminotransferazlarda artış çalışmamızda test edilen vakalarda sırasıyla %55 (n=24), %72 (n=31) ve %65 (n=28)’sinde saptandı. Bu testlerin hiçbirisi özgül olmayıp, tanı koydurucu değildir (2,20).

Bruselloz’da kesin tanı kan kültürü ile etkenin gösterilmesidir ancak ülkemiz şartları ve hastalığın görüldüğü bölgeler dikkate alınır serolojik testler tanı için çok değerlidir. Türkiye’de en sık kullanılan serolojik test tüp aglütinasyon (Wright) testidir (1,26). Bizim çalışmamızda 28 hastada 1/320 pozitif, 15 hastada 1/160 pozitif titre elde edildi. Kan kültür pozitifliği, Bursa ilinde Çelebi ve ark.’nın (14) yaptığı bir çalışmada %27,4, Ankara’da Karadağ-Öncel ve ark.’nın (17) çalışmada kültür alınan 13 hastanın 4’ünde (%31) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %6 kan kültürü pozitifliği saptandı ve bu oran literatürden düşük bulunması sadece klinik olarak öngörülen hastalardan alınmış olması ve çalışma yapılan bölgede imkânların kısıtlı olmasına bağlandı.

Brusella hücre içi patojen olduğu için, tedavide ancak hücre içine etki edebilen ilaçların uygun sürede uygulanması başarı sağlamaktadır. Brusellozda tekli antibiyotik tedavisi klinik rölapslar görülebileceği için önerilmez (1-4,20,27,28). Çocuklarda önerilen antibiyotikler sekiz yaş altı gruba komplike olmayan vakalar için rifampisin ve TMP-SMX, sekiz yaş ve üzerine doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonudur (1,3,13,29-32). Çocuklarda genel olarak kabul edilen tedavi süresi altı haftadır (31). Hastalarımızda çocukluk çağında yapılan tedavi önerileri doğrultusunda tedavi edilmiş ve (bir hasta hariç) tamamı altı haftalık tedavi almıştır. Literatürde altı haftalık tedavi sonunda rölaps oranları %5-12 olarak bildirilmiştir (33), nükslerin direnç gelişiminden çok tedavinin erken kesilmesinden kaynaklandığı bildirilmektedir (3). Bizim olgularımızda

nüks oranı %11 tespit edildi; sorgulandığında, yaklaşık iki haftadan sonra hastaların ilaç kullanımını bıraktıkları tespit edilmiştir.

Sonuç

Ülkemizin endemik bölgelerinde çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkan Bruselloz, tedavisi ve önlenmesi mümkün olan bir hastalık olmasına rağmen halen yaygın görülmesi toplum sağlığımız açısından ciddiyetini korumaktadır. Koruyucu önlemler olarak, hasta hayvanların tedavisi, insan ile temasının önlenmesi, kontamine olmuş süt ve süt ürünlerinin tüketiminin engellenmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, ed. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009;237-239.
2. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004;939-941.
3. Hall WH. Brucellosis. In: Evans AS, Brachman PS, ed. Bacterial Infections of Humans. 2nd ed. New York: Plenum Publishing, 1991;133-151.
4. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2003;2669-2672.
5. www.saglik.gov.tr/istatistikler (Erişim: Ekim 2010).
6. Palanduz A, Palanduz S, Guler N. Brucellosis in a mother and her young infant: probable transmission by breast milk. Int J Infect Dis 2000;4:55-6.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Recomm Rep 1997;46:1-55.
9. Alişkan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. Mikrobiyol Bul 2008;42:185-95.
10. Celebi S, Hacımustafaoglu M, Yılmaz E. Çocuklarda norobruselloz: uc vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:46-9.
11. Ragan VE. The Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) Brucellosis Eradication Program in the United States. Vet Microbiol 2002;90:11-8.
12. 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;14:469-78.
13. Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. Pediatr Int 2009;51:114-9.
14. Çelebi S, Hacımustafaoglu M, Demirtaş F, Salı S, Gül Ü, Özel M. Çocukluk Çağında Bruselloz; J Pediatr Inf 2011;5:59-62.
15. Wallach JC, Miguel SE, Baldi PC, Guarnera E, Goldbaum FA, Fossati CA. Urban outbreak of a Brucella melitensis infection in an Argentine family: clinical and diagnostic aspects. FEMS Immunol Med Microbiol 1994;8:49-56.
16. Abramson O, Rosenvasser Z, Block C, Dagan R. Detection and treatment of brucellosis by screening a population at risk. Pediatr Infect Dis J 1991;10:434-8.
17. Karadağ-Öncel E, Özsüreki Y, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M, Çelik M, ve ark. Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesi deneyimi; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:135-41.
18. Shaalan MA, Memish ZA, Mahmoud SA, Alomari A, Khan MY, Almuneef M, et al. Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. Int J Infect Dis 2002;6:182-6.
19. Al-Eissa YA, Kambal AM, al-Nasser MN, al-Habib SA, al-Fawaz IM, al-Zamil FA. Childhood brucellosis: a study of 102 cases. Pediatr Infect Dis J 1990;9:74-9.
20. Shen MW. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a nonendemic country. Pediatrics 2008;121:1178-83.
21. Secmeer G, Ecevit Z, Gulbulak B, Ceyhan M, Kanra G, Anlar Y. Splenic abscess due to brucella in childhood: a case report. Turk J Pediatr 1995;37:403-6.
22. Omar FZ, Zuberi S, Minns RA. Neurobrucellosis in childhood: six new cases and a review of the literature. Dev Med Child Neurol 1997;39:762-5.
23. Karakukcu M, Patroglu T, Ozdemir MA, Gunes T, Gumus H, Karakukcu C. Pancytopenia, a rare hematologic manifestation of brucellosis in children. J Hematol Oncol 2004;26:803-6.
24. Shalev H, Abramson O, Levy J. Hematologic manifestations of brucellosis in children. Pediatr Infect Dis J 1994;13:543-5.
25. Gur E, Yildiz I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in Istanbul. J Trop Pediatr 2005;51:346-50.
26. Yılmaz K, Bayraktaroglu Z, Sivash E, Güler E, Balat A, Kılınc M, ve ark. Bruselloz tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi 2004;4:102-6.
27. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredora J. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin: a randomized, double-blind study. Ann Intern Med 1992;117:25-30.
28. Agalar C, Usutbutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:535-8.
29. Palanduz A, Telhan I, Kadioğlu LE, Erdem E, Ozturk AO. Çocukluk Çağında Bruselloz: 43 Olgunun Değerlendirilmesi. Çocuk Enfeksiyon Dergisi 2007;1:139-42.
30. Khuri-Bulos NA, Daoud AH, Azab SM. Treatment of childhood brucellosis: results of a prospective trial on 113 children. Pediatr Infect Dis J 1993;12:377-81.
31. 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.
32. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, Ndhari DS, Araj GF, Hafez HA, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. Pediatr Infect Dis J 1989;8:75-8.
33. Hall WH. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. Rev Infect Dis 1990;12:1060-99.