

A Clinical and Laboratory Evaluation of 32 Cases of Brucellosis

Otuziki Bruselloz Olgusunun Klinik ve Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Özlem Haşim, Nazan Dalgıç

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abstract

Objective: Brucellosis is a zoonosis with high morbidity and low mortality in Turkey. It causes extreme financial losses in societies that depend on agriculture and livestock breeding and physical inadequacy and workforce loss when people are infected. This study evaluated the clinical features of brucellosis and measures of protection against brucellosis in Turkey.

Material and Methods: During the 6-year study period, 32 children were evaluated retrospectively in our paediatric infectious disease clinic.

Results: The mean age was 10.4±3.7 years and the ratio of girls to boys was 11/21. Of the 32 patients, 12.5% were living in rural areas, and 87.5% in urban areas. Among these cases, 87.5% had consumed unpasteurized milk and milk products, 12.5% had had contact with animals and the possible source of infection was unknown in 12.5%. Most cases (46.9%) were admitted in the summer months, particularly September (25%). The main complaints were fever (81.3%), arthralgia (65.6%), fatigue (37.5%), abdominal pain (18.8%), weight loss (18.8%) and headache (6.3%). Arthritis was the most common pathologic finding on physical examination (50%); splenomegaly (34.4%) and hepatomegaly (12.5%) were also seen. The Brucella agglutination titre was negative in 9.4% and positive in 90.6%. Blood cultures were positive in 39.5%. Doxycycline and gentamycin were administered to 24 patients aged over 8 years. TMP-SMX and rifampisin combination was used in eight patients younger than 8 years. Relapse occurred in three patients.

Conclusion: Childhood brucellosis remains a significant public health problem in Turkey, which is endemic for brucellosis. Preventive studies and education should be improved, especially in endemic regions due to clinical findings was not sensitive, the high number of complications, loss of manpower, and effects on a wide range of people.

(*J Pediatr Inf* 2013; 7: 61-7)

Key words: Brucellosis, child, epidemiology, clinic, laboratory

Özet

Amaç: Ülkemizde bruselloz, morbiditesi yüksek, mortalitesi düşük bir zoonotik hastalıktır. Geçimini ağırlıklı olarak tarım ve hayvancılık ile sağlayan toplumlarda önemli düzeyde maddi kayıplara, insanlara bulaşması sonucunda da fiziksel yetersizlik ve iş gücü kaybına yol açar. Bu çalışmada ülkemizde yaygınlığı ve eradikasyon programı halen devam etmekte olan bruselloza ve brusellozdan korunma tedbirlerine dikkat çekilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Altı yıllık çalışma sürecinde; hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Kliniği'nde yatarak tedavi gören 32 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 10,4±3,7 yıl; kız/erkek oranı 11/21 idi. Hastaların %87,5'i İstanbul'da, %12,5'i kırsal kesimde yaşıyordu. Olguların %87,5'inde çiğ süt ve süt ürünü yeme öyküsü, %12,5'inde hayvan temas öyküsü bulunurken, %12,5 hastada kaynak tespit edilemedi. Olgularımızın %46,9'u sonbahar aylarında tanı alırken, %25 ile en fazla başvuru Eylül ayında idi. En sık görülen yakınma ateşi (%81,3); bunu eklem ağrısı (%65,6), halsizlik (%37,5), karın ağrısı (%18,8), kilo kaybı (%18,8), baş ağrısı (%6,3) izliyordu. Hastaların %50'sinde artrit, %34,4'ünde splenomegali, %12,5'inde hepatomegali vardı. Olguların %9,4'ünde standart tüp aglütinasyon testi negatif iken, %90,6'sında 1/160 ve üzerinde pozitif idi. Olguların %39,5'inde kan kültüründe etken üretildi. Sekiz yaş ve üzerinde olan 24 hastaya doksisisiklin ve gentamisin, sekiz yaş altında olan sekiz hastaya TMP/SMX ve rifampisin verildi. Üç hastada relaps görüldü.

Sonuç: Çocukluk çağı brusellozu ülkemizde önemli halk sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Ülkemiz bruselloz açısından endemik bir bölgedir. Klinik bulguların özgül olmaması, komplikasyonların fazla olması, iş gücü kaybına yol açması ve geniş kitleleri etkileyebilmesi nedeniyle özellikle endemik bölgelerde önleyici çalışmalara ve eğitime önem verilmelidir. (*J Pediatr Inf* 2013; 7: 61-7)

Anahtar kelimeler: Bruselloz, çocuk, epidemiyoloji, klinik, laboratuvar

Received/Geliş Tarihi:
23.09.2012

Accepted/Kabul Tarihi:
25.04.2013

Correspondence
Address

Yazışma Adresi:
Nazan Dalgıç, MD
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye
Phone: +90 212 373 50 00
E-mail:
nazandalgic@ttmail.com

©Copyright 2013 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.com

©Telif Hakkı 2013
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.com
web sayfasından ulaşılabilir.
doi:10.5152/ced.2013.17



Giriş

Bruselloz; *Brucella* mikroorganizması tarafından oluşturulan, dünya genelinde özellikle de Orta Asya, Akdeniz ve Balkanlar'da olduğu gibi Türkiye'de de bir halk sağlığı problemi olan multisistemik bir zoonoz enfeksiyonudur. *Brucella* cinsi bakteriler hareketsiz, sporsuz, aerobik, küçük, gram negatif kokobasillerdir. Derideki kesi ve abrazyonlardan inokulasyon, konjunktival inokulasyon, infekte aerosollerin inhalasyonu, pastörize edilmemiş kontamine et ve süt ürünlerinin yenmesi ile bulaşır. Hastalığın klinik ortaya çıkış bulguları değişken olabilir. Kesin tanı kan, kemik iliği veya diğer doku kültürlerinden, beyin-omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarından etkenin izolasyonu ile konulur. Ancak yaygın olarak kullanılan tanı yöntemi IgG ve IgM tipi brusella antikorlarının varlığını ortaya koyan serum aglütinasyon testidir. Hücre içi bakteri olması nedeni ile antimikrobial ajanlardan uzun süre etkilenmeyebilir; bu nedenle hücre içine geçebilen asidik ortamda etkili olan antibiyotik kombinasyonları uzun süre verilmelidir (1-3).

Bu çalışmada, bruselloz tanılı çocuk hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ortaya konulması, klinik sonuçlarının saptanması ve tedavi cevabı yönünden incelenmesi amaçlanarak, ülkemizde yaygınlığı ve eradikasyon programı halen devam etmekte olan bruselloza ve brusellozdan korunma tedbirlerine dikkat çekilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2006 Ocak-2011 Eylül tarihleri arasında; Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Kliniği'nde yatarak tedavi gören 32 hasta dahil edildi ve hastaların epidemiyolojik ve retrospektif değerlendirilmesi yapıldı.

Olgular; cinsiyet ve yaşa göre dağılımları, yaşadıkları yer, semptomların başladığı mevsim, çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi, hayvan temas öyküsü, ailede bruselloz öyküsü, kliniğimize başvuru yakınmaları, muayene ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, tedavi kombinasyonları, tedaviye alınan sonuçlar ve izlem verileri yönünden değerlendirildi.

Tüm olgularda tanı; klinik belirti ve bulguların varlığında standart tüp aglütinasyon testinin (STAT) pozitif ($\geq 1/160$) olması ve /veya pozitif kan kültürü ile konuldu.

Sekiz yaşın altında olan hastaların tedavisinde trimetoprim-sulfometoksazol (TMP/SMX) (80 mg TMP/400 mg SMX, bid, 45 gün)+rifampisin (15 mg/kg/gün, bid, 45 gün), sekiz yaş üzerindeki hastalara doksisisiklin (200 mg/gün, 45 gün)+gentamisin (5 mg/kg/gün, 7 gün) kombinasyonu verildi.

Hastalar taburculuk sonrası 3 ayda bir Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nden relaps açısından takip edildi.

Tedavi bitiminden sonra 6 ay içinde şikayetlerin tekrarlama, negatifleşen STAT değerinin pozitif ($\geq 1/160$) olması ya da titrede artış ve /veya pozitif kan kültürü saptanması relaps olarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 19,0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Ocak 2006-Eylül 2011 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde bruselloz tanısı alan 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21'i (%65,6) erkek, 11'i (%34,4) kız idi. Hastaların yaşları 2 yaş-15 yaş arası ve yaş ortalaması $10,4 \pm 3,7$ yıl idi. Hastaların 28'i (%87,5) İstanbul'da yaşıyordu, 4 (%12,5) hasta ise kırsal kesimden (Diyarbakır, Siirt, Şırnak ve Erzurum) gelmişti.

Hastalarımızın %87,5'inde bruselloz için enfeksiyon kaynağı tespit edildi. Buna göre olguların %75'inde çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi, %12,5'inde hem hayvan temas öyküsü hem de çiğ süt ve süt ürünü yeme öyküsü beraber bulundu. Hastaların %12,5'inde ise kaynak tespit edilemedi.

Olgularımızın %46,9'u sonbahar aylarında tanı alırken, %25 ile en fazla başvuru Eylül ayında idi. %31,2 olgu yaz aylarında, %12,5 olgu ilkbahar ve %9,4 olgu kış aylarında başvurdu.

Olguların yakınmalarının başlaması ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre 3 gün ile 55 gün arasında değişiyordu ve ortalama başvuru zamanı $16 \pm 15,7$ gün idi.

Olgularımızda en sık görülen yakınma %81,3 ile ateş olurken, ortalama ateş $38,1 \pm 0,9^\circ\text{C}$ olarak ölçüldü. Olguların %65,6'sı eklem ağrısı, %37,5'i halsizlik, %18,8'i karın ağrısı, %18,8'i kilo kaybı, %6,3'ü baş ağrısı ile başvurdu.

Kız ve erkek hastalar başvuru yakınması açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde ateş, eklem ağrısı, karın ağrısı, kilo kaybı, baş ağrısı oranları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Kız hastalarda halsizlik (%63,6) görülme oranı erkek (%23,8) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,027$).

Olgularımızda en sık saptanan patolojik fizik muayene bulgusu %50 ile artrit idi. Splenomegali hastaların %34,4'ünde görülürken, hepatomegali %12,5'inde saptandı. Olguların %25'inde herhangi bir patolojik fizik muayene bulgusuna rastlanmadı.

Hastalar cinsiyete göre gruplandırılıp, patolojik fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, aralarında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

Tablo 1. Olguların laboratuvar sonuçları

	Frekans	Yüzde (%)	Ort.±SD
Anemi	19	59,4	10,7±1,6 (Hb, g/dL)
Trombositopeni	8	25,0	246937,5±128067,3 (Plt, 10 ³ u/L)
Lökopeni	14	43,8	6480,3±4196,8 (WBC, 10 ³ u/L)
Lökositoz	1	3,1	
Nötropeni	7	21,9	3139,4±3453,6 (PNL, 10 ³ u/L)
Pansitopeni	6	18,8	
Bisitopeni	4	12,5	
*bisitopeni: %6,3 lökopeni + trombositopeni %6,3 lökopeni + anemi			

Tablo 2. Olguların tedavi öncesi STAT değerleri

STAT	Frekans	Yüzde (%)
NEGATİF	3	9,4
1/160	2	6,3
1/320	10	31,3
1/640	8	25,0
1/1280	6	18,8
1/2560	1	3,1
1/5120	2	6,3
STAT: Standart tüp aglütinasyon testi		

Olguların başvuru esnasındaki tam kan sayımı sonucu değerlendirmesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Olguların aminotransaminaz sonuçları değerlendirildiğinde; %59,4 hastada aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, %25 hastada alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği gözlenirken, hastaların %21,9’unda AST değeri, %3,1’inde ALT değeri normalin 3 katından fazla saptandı. Hastaların %28,1’inde hem AST hem de ALT yüksekliği görüldü.

Olgularımızın başvuru esnasında alınan c-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon değerlerine göre; %87,5 olguda CRP (30,6±39,5) ve %59,4 olguda sedimentasyon (29,3±19,1) yüksekliği tespit edildi.

CRP ve sedimentasyon değerlerinin aynı anda yüksekliği ve normalliği arasında anlamlı uyumluluk yoktu (p=0,683).

Olgularımızın tümüne tanısal amaçlı STAT (Wright) yapıldı. Hastalarımızın %9,4’ünde titre 1/160 altında saptanırken, bu hastaların kan kültürlerinde üreme vardı. Hastaların %90,6’sında STAT değeri 1/160 ve üzeri idi (Tablo 2).

Olgularımızın %87,5’ine kan kültürü bakılmış ve %39,2’sinde etken üretilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 32 hastanın sekiz tanesi sekiz yaş altında ve 24 tanesi sekiz yaş üzerinde idi. Sekiz yaş altında olan hastalara TMP/SMX+rifampisin, sekiz yaşın üzerinde olan hastalara doksisisiklin+gentamisin tedavisi verildi.

Tablo 3. Olguların tedavi sonrası STAT değerleri

STAT	Frekans	Yüzde (%)
NEGATİF	20	62,5
1/40	7	21,9
1/80	5	15,6
STAT: Standart tüp aglütinasyon testi		

Üç hastada relaps görüldü. Bu hastalardan iki tanesi daha önce başka merkezlerde tedavi almış, bir tanesi ise kliniğimizde tedavi görmüştü. Daha önce başka merkezde tedavi alan hastaların bir tanesi iki ay önce, diğeri dört ay önce 45 gün süreyle rifampisin+doksisisiklin tedavisi almış olan hastalardı. Bu iki hasta polikliniğimize ateş ve eklem ağrısı şikayeti ile başvurdu. Relaps olarak değerlendirilen bu iki hastaya doksisisiklin+gentamisin kombinasyonu 45 gün verildi. Tedavi yanıtı alınan hastaların takibimiz esnasında relaps gözlenen hasta ise dört ay önce uygun doz ve sürede doksisisiklin+gentamisin tedavisi almıştı. Bu hastada polikliniğimize sol kalçada ağrı ve yürümede zorlanma şikayeti ile başvurdu. Yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucuna göre sol koksofemoral eklemde artrit saptandı. Hastaya 15 gün streptomisin ve 6 ay süreyle doksisisiklin ve rifampisin tedavisi verildi. Tedavi sonrası STAT değeri negatifleşen ve kontrol MRG’de artrit bulgusu gerileyen hasta Ortopedi Kliniği ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği ile birlikte takibe alındı.

Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 10,1±6,7 gün idi. Ateş şikayeti ile başvuran %81,3 hastanın ortalama tedavinin 2,5±1,1 gününde ateşlerinin düştüğü saptandı.

Hastaların tedavi sonu STAT değerleri incelendiğinde, hepsinde değer 1/160 altında olduğu görüldü (Tablo 3).

Olgularımızın tedavi öncesi ve sonrası STAT titreleri kıyaslandığında anlamlı düşüş vardı (p=0,001).

Tartışma

Bruselloz; *Brucella* cinsi bakteriler ile oluşan, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, sütleri, idrar gibi vücut sıvıları, iyi pişirilmemiş, kontamine süttten

hazırlanan süt ürünleri, enfekte hayvanın düşük materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen bir zoonozdur (4).

Türkiye bruselloz insidansı yüksek ülkelerdendir. Olguların çoğu hayvancılığın yoğun yapıldığı Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilmektedir. Bu bölgelerde hayvanlarda seropozitiflik oranı yüksektir. Orta ve Doğu Karadeniz sahilinde ise seroprevalans oldukça düşüktür (5).

Ülkemiz için bruselloz hem insan, hem de hayvan sağlığı açısından önemli bir morbidite ve ekonomik kayıp nedenidir. Hayvanlarda et ve süt kaybı, düşük, infertilite ve ölüme neden olmaktadır. Bu durum ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır (5).

Türkiye genelinde 2009 yılında kayıtlara geçen 10,224 bruselloz vakasının %75'i Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesindedir. Doğu Anadolu'da 4,544, Güneydoğu Anadolu'da 3,136, Marmara'da 422, Ege'de 626, Akdeniz'de 547, İç Anadolu'da 819, Karadeniz'de 130 bruselloz vakası kayıtlara geçmiştir (6).

Bruselloz ile mücadelede en kolay ve ekonomik yol aşılama. Ülkemizde bruselloz eradikasyon programına 1984 yılında başlanmış ve 26 yıl sürmesi planlanmıştır. 2000 yılında programda revizyon yapılmıştır. Bu proje gereğince hastalığın ortaya çıktığı yerlerde genç aşılması yapılmaktadır. Ancak bu programdan beklenen başarı elde edilememiştir. Bu nedenle Tarım Bakanlığı tarafından 10 yıl sürmesi planlanan (2020) yeni bir proje geliştirilmiştir. Bu projede, erginler de dahil tüm hayvanlara yoğun aşılama yapılarak (büyük başlara 2 yıl, küçük başlara 5 yıl) prevalansın %1 altına düşürülmesi ve bunda sonra test-kesim metodunun uygulanması hedeflenmektedir (5).

Bruselloz Türkiye'de özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde endemik olarak görülür. En önemli nedeni çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme ve hayvancılığın yaygın olmasıdır (7). Ülkemizde Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nde yapılan çocuk ve erişkin vakaları içeren Buzgan ve arkadaşlarının (8) 1028 olguluk serilerinde olgularının %63'ünde çiğ süt ve süt ürünlerinin kullanımı öyküsü saptanmıştır. Çatak ve arkadaşlarının (9) 33 çocuk olguluk serilerinde bu oran %85 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da olguların %87,5'inde çiğ süt ve süt ürünü yeme öyküsü vardı. Aile bireylerinde bruselloz varlığı; Suudi Arabistan'da Alsubaia ve arkadaşlarının (10) 25 olguluk çalışmasında %19, Uluğ ve arkadaşlarının (11) 22 çocuk olguluk serilerinde ise %22,8 olarak saptanmıştır. Biz çalışmamızda hastaların ortak kaynaktan enfekte olduklarını düşünerek ailede bruselloz öyküsünü enfeksiyon kaynağı olarak değerlendirmedik. Çelebi ve arkadaşlarının (12) 62 çocuk olguluk serisinde olguların %22,6'sında hayvan temas öyküsü saptanırken, Taşova ve arkadaşlarının (13) 238 çocuk ve erişkin olgu içeren serisinde hayvan temas öyküsü %31 olarak saptanmış olup bizim çalışmamızda ise bu oran %12,5 idi. Bizdeki oranın daha düşük çıkması, olguların %87,5'inin İstanbul'da yaşıyor ve sadece tatillerde kırsal kesime ziyarette bulunuyor olmasına bağlandı.

Endemik bölgelerde insidansla mevsimsel değişiklikler olduğu bildirilmektedir. İlkbahar ve yaz aylarında insidans yüksek, sonbaharda ve kış aylarında düşüktür. Bu değişiklik daha çok hayvanın yavrulması ve süt üretimi ile ilgilidir (14). İran'dan bildirilen erişkin vakalardan oluşan seride benzer şekilde brusellozun ilkbahar ve yaz aylarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda olguların %46,9'u sonbaharda görülürken, yazın %31,2, ilkbaharda ise %12,5 olgu vardı. Çalışmamızla benzer şekilde Öncel ve arkadaşlarının (16) 24 çocuk olgu üzerinde yaptığı çalışmada olguların %50'sinin sonbaharda başvurduğu gözlenmişti. Çalışmalar arasında olası bruselloz kaynağı ve mevsimsel farklılıkların çalışmanın yapıldığı bölgenin endemik olup olmamasına ve hastaların kırsal kesimde yaşayıp yaşamamasına bağlı olduğu kabul edildi. Bizim çalışmamızda olguların %87,5'i İstanbul'da yaşıyordu. Fakat bu olguların bir çoğu yaz tatilinde Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgelerine memleket ziyareti yapıyordu. Bu ziyaretleri sırasında *brucella* basilini aldıkları ve hastalık belirtilerinin sonbahar ayında ortaya çıktığı düşünüldü.

Birçok yayında brusellozda cinsiyetler arasında ayırım olmadığı belirtilmektedir. Hastalık hemen her yaş grubunda görülmekle beraber daha çok genç erişkinleri tutmaktadır, çocuk ve yaşlılarda insidansı daha düşüktür (17). Olgularımızın yaş ve cinsiyete göre verilerinin, yapılmış çalışmalarla karşılaştırılması Tablo 4'de verilmiştir.

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup, birçok organ ve dokuyu etkileyebilmektedir. Brusella enfeksiyonlarının kendine özgü, diğer enfeksiyonlardan ayırt edici belirtileri yoktur. Çok farklı klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir ve birçok hastalıkla karışabilir. Yapılan çalışmalarda en sık başvuru yakınmasının ateş, eklem ağrısı ve halsizlik olduğu görülmüştür. Olgularımızın başvuru yakınmasına ait verilerin, yapılan çalışmalar ile karşılaştırılması Tablo 5'de özetlenmiştir.

Literatürde brusellaya bağlı artrit sıklığı %15-64 olarak bildirilmektedir. Artrit, genellikle poliartikuler ve gezici özellik gösterir, başlıca büyük eklemleri tutar. Brusellozun ilk belirtileri arasında monoartrit de görülebilir. Tutulan eklemlerde şiddetli ve ani başlangıç gösteren veya hafif yavaş başlayan ağrı mevcuttur. Hepatosplenomegali brusella türlerinin RES'de çoğalmalarına bağlı olarak görülebilen bir fizik muayene bulgusudur ancak RES tutulumu dışında, seyrek olarak bu organlardaki apselere bağlı olarak da organomegali bulunabilir (18). Çalışmamız ve çeşitli çalışmalarda patolojik fizik muayene bulgularının karşılaştırılması Tablo 6'de gösterilmiştir. Hastalarımızda artrit genellikle diz ekleminde görülürken, relaps ile karşımıza çıkan sadece bir hastamızda kalça eklem (sol koksofemoral) artrit görüldü.

Brusellozda hematolojik değişiklikler yaygın olmakla birlikte tedavi ile kolayca gerilemektedir. Bunlar; anemi, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni şeklinde olabilir.

Literatür gözden geçirildiğinde anemi en sık gözlenen bulgu olup, seçici trombositopeniden, trombositopenik purpura ve mikroanjiyopatik hemolitik anemiye kadar değişik dağılımda olgular bildirilmiştir (19). Hastalarda bir veya birden fazla hematolojik bulgu aynı anda olabilir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda anemi %8,3-62,8, lökopeni %6-21, trombositopeni %0,5-26 oranlarında bildirilmiştir. Trombositopeni; hipersplenizm, reaktif hemofagositoz gibi immun hasarlanmaya bağlanmıştır (20). Pansitopeni brusellozlu hastaların %5-20'sinde bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olguların %59,4'ünde anemi, %43,8'inde lökopeni, %25'inde trombositopeni, %21,9'unda nötropeni ve %3,1'inde lökositoz vardı. Pansitopeni hastaların %18,8'inde saptanırken, %12,5'inde bisitopeni görüldü. Olgularımızda

hematolojik tutulumla bağlı önemli bir komplikasyon gözlenmedi ve tedavi sonu değerleri normal sınırlarda idi.

Sedimentasyon, CRP ve transaminazlar da tanıda kullanılan özgül olmayan laboratuvar testlerindedir. Bruselloz olgularında akut faz reaktanları genellikle orta derecede artmaktadır (7). Akut faz reaktanlarının normal sınırlarda bulunabileceğini bildiren yayınlar da vardır. Tanır ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada CRP'de %81,1 oranında, Uluğ ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada ise %86,3 oranında artış saptanmıştır. Sedimentasyon artışına bakıldığında ise Öncel ve arkadaşlarının (16) çalışmasında oran %63, Çelebi ve arkadaşlarının (12) çalışmasında oran %52 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak CRP'de %87,5 ve sedimentasyonda %59,4 oranında artış görüldü.

Tablo 4. Çeşitli çalışmalarda brusellozun yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

	Ülke	Frekans	Kız (%)	Erkek (%)	Yaş (Ort±SD)
Tanır ve ark. (22)	Türkiye	90	30	70	9,0±3,6 yıl
Al Shaalan ve ark. (30)	S. Arabistan	115	36	64	5,8*yıl
Çataklı ve ark. (9)	Türkiye	33	24,2	75,8	10,5±2,5 yıl
Uluğ ve ark. (11)	Türkiye	22	36,3	63,7	8,9±2,8 yıl
Çelebi ve ark. (12)	Türkiye	62	37	63	120±51,7 ay
Öncel ve ark. (16)	Türkiye	24	45,8	54,2	11,2±3,5 yıl
Tsolia ve ark. (25)	Yunanistan	39	41	59	115±42,7 ay
Çalışmamız	Türkiye	32	34,4	65,6	10,4±3,7 yıl

*Median yaş

Tablo 5. Çalışmalarda başvuru yakınmasına ait verilerin karşılaştırılması

	Frekans	Ateş (%)	Eklemler Ağrısı (%)	Halsizlik (%)	Karın Ağrısı (%)	Kilo Kaybı (%)	Baş Ağrısı (%)
Buzgan ve ark. (8)	1028	71,8	85,9	55,1	25,6	35,9	-
Al Shaalan ve ark. (30)	115	91,3	73,0	18,2	-	-	7,0
Uluğ ve ark. (11)	22	90,9	54,5	86,4	18,1	13,6	18,1
Çelebi ve ark. (12)	62	88,7	64,5	19,4	-	3,2	11,3
Giannakopoulos ve ark. (35)	52	81,0	83,0	19,0	-	-	2,0
Öncel ve ark. (16)	24	93,3	53,3	86,6	13,3	20,0	-
Tsolia ve ark. (25)	39	94,8	69,2	17,9	-	10,2	-
Çalışmamız	32	81,3	65,6	65,6	37,5	18,8	6,3

Tablo 6. Çeşitli çalışmalarda patolojik fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

	Frekans	Artrit (%)	Hepatomegali (%)	Splenomegali (%)
Buzgan ve ark. (8)	1028	21,8	17,9	14,1
Uluğ ve ark. (11)	22	22,7	31,8	18,1
Al Shaalan ve ark. (30)	115	71,3	13,0	12,1
Tsolia ve ark. (25)	39	43,6	28,2	38,5
Çelebi ve ark. (12)	62	29,0	24,2	17,7
Öncel ve ark. (16)	24	46,6	15,6	11,1
Çalışmamız	32	50,0	12,5	34,4

Brusellozda karaciğer ve dalak gibi RES organlarında sıklıkla tutulum olabilmektedir. Brusellozun karaciğer tutulumu çoğunlukla granülomatöz hepatit şeklindedir. Tutulumu bağlı olarak hepatosplenomegali ile beraber, genellikle çok ciddi olmayan transaminaz yükseklikleri görülmektedir. Buradaki transaminaz yüksekliği genellikle tedavi gerektirmez. Yapılan bir çok çalışmada brusellozda transaminazlarda %26-57 oranında artış saptanmış ve bu artışın genellikle 2-4 kat düzeyinde olduğu, nadiren 10 katı geçtiği belirtilmiştir (23, 24). Çalışmamızda AST'de %59,4, ALT'de %25 oranında artış saptanmış olup, normalin 2-3 katı artış görülmüştür.

Bruselloz tanısı genellikle klinik belirti ve bulguların varlığında standart tüp aglütinasyon testinin pozitif olmasıyla (STAT \geq 1/160) konulmaktadır. Yapılan değişik çalışmalarda bruselloz tanısı alan vakalarda \geq 1/160 ve üzeri STAT değeri görülme oranı %84 ile %100 arasında saptanmış olup bizim çalışmamızda bu oran %90,6 olarak literatürle benzer bulunmuştur (11, 22, 25). Ancak bu hastaların kesin tanısı, etkenin kültürlerde üretilmesi ile mümkündür. Genelde kan ve kemik iliği kültürüne başvurulmasına karşın uygun durumlarda eklem sıvısı ve beyin omurilik sıvısı kültüründen de yararlanılmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren ve gittikçe yaygınlaşan yarı ve tam otomatik kan kültürü sistemleriyle, bu bakteriler hem daha kısa sürede (genellikle ilk 7 gün içinde), hem de daha yüksek oranda (>%90) üretilmektedir. Çeşitli çalışmalarda kültür pozitifliği %9 ile %75 arasında değişen oranlarda tespit edilmiş olup bizim çalışmamızda da bruselloz kültür pozitifliği oranı %39,2 olarak saptandı (26).

Akut enfeksiyonlu hastalarda antikor titresinin 1/160 ve üzerinde olması sık karşılaşılan bir bulgu olsa da özellikle hastalığın erken döneminde hastalarda %1-22'sinde düşük titrelere STAT değeri ile karşılaşılabılır. Bu hastalarda 2-3 hafta sonra tekrarlanan STAT ile titrenin 4 kat ve üzerine çıktığı bildirilmektedir (17). Bizim çalışmamızda 3 hastanın titresi negatif saptandı ve takip eden haftalarda yükselme gözlenmedi. Negatif saptanan hastalardan bir tanesinin üst solunum yolu enfeksiyonu nedenli antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Bu hastaların kan kültüründe üreme saptandığı için bruselloz tedavisi başlanmıştı, takip eden haftalarda da titrenin yükselmemesinin buna bağlı olabileceği düşünüldü.

Brucella hücre içine yerleştiğinden ve fagolizozom asidik olduğundan dolayı hücre içine geçebilen ve asidik ortamda etkili olan antibiyotikler kullanılmalıdır. Monoterapi nüks oranı yüksek olduğundan tercih edilmez. Kombine ve uzun süreli uygulanan antibiyoterapinin prognozu olumlu etkilediği ve relapsları da önlediği bildirilmektedir (27). Erişkinlerde DSÖ'nün önerisi altı hafta süreyle oral doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu veya altı haftalık doksisisiklin ile birlikte 21 günlük streptomisin kombinasyonudur (28). Çocuklarda önerilen antibiyotikler yaş gruplarına göre değişmektedir. Amerikan Pediatri

Akademisi çocuklarda 6 haftalık rifampisin ile birlikte doksisisiklin veya TMP/SMX kombinasyonu önerilmektedir. Tetrasiklin grubu ilaçlar çocuklarda dişlerde renk değişikliği yapması nedeniyle sekiz yaşından küçük çocuklarda önerilmemekte ve etkinliği yüksek olan TMP/SMX kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır (29).

Bruselloz tedavisinde ikili ve üçlü antibiyotik kombinasyonlarının etkinliklerinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma vardır. Çocukluk çağı brusellozunun tedavisinde TMP/SMX+rifampisin 6 hafta süreyle kullanıldığında relaps sıklığını Khuri Bulos ve arkadaşları (29) %3,5, Al-Shaalan ve arkadaşları (30) %9, Al-Eissa ve arkadaşları (31) %8 olarak rapor etmişler ve her 3 çalışmada da 8 ile 12 haftalık tedavi verildiğinde ise relaps görülmediğini bildirmişlerdir. Roushan ve arkadaşları (32) TMP/SMX+rifampisin ile 6 hafta süre ile tedavi edilen 64 hastada %10,9 oranında, aynı kombinasyon ile 8 hafta süre ile tedavi edilen 66 çocukta ise %4,5 oranında relaps saptamışlardır. Tanır ve arkadaşları (22) 90 çocuk hastada yaş grubuna göre TMP/SMX+rifampisin veya doksisisiklin+rifampisin kombinasyonunun etkili bir tedavi seçeneği olduğunu, bu tedavi kombinasyonuna aminoglikozid eklenmesi ile komplikasyon ve relapsların başarılı şekilde tedavi edilebildiğini rapor etmişlerdir. Bayındır ve arkadaşları (33) ile Ranjbar ve arkadaşları (34) doksisisiklin+aminoglikozid ile doksisisiklin+rifampisin+aminoglikozid kombinasyonlarını değerlendirilmişler ve ikili antibiyotik tedavisi ile relaps oranlarını %9,3 ile %19 olarak tespit etmişlerdir. Üçlü antibiyotik tedavisi ile Bayındır ve arkadaşları (33) relaps görmediklerini, Ranjbar ve arkadaşları (34) %5,7 oranında relaps gördüklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda 8 yaş üstü 24 hastaya 6 haftalık doksisisiklin+1 haftalık gentamisin kombinasyonu, 8 yaş altı 8 hastaya ise 6 haftalık TMP/SMX+rifampisin tedavisi verildi. Üç hastada (%9,4) relaps gözlemlendi.

Sonuç

Çocukluk çağı brusellozu ülkemizde önemli halk sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Çocuklarda brusellozun farklı semptom ve bulgularla karşımıza çıkması, komplikasyonlarının fazla olması ve geniş kitleleri tutabilmesi nedeniyle özellikle endemik bölgelerde koruma tedbirlerine ve eğitime önem verilmesi, hasta hayvanların belirlenerek tedavi edilmesi ve hayvan kontrollerinin sıklaştırılması gibi önlemlerle insanlara bulaşın önlenmesi, hasta olguların bildirimini yapılarak hastalığın kontrol altına alınması bu hastalıkla mücadelede en önemli yapı taşlarını oluşturmaktadır.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - Ö.H., N.D.; Design - Ö.H., N.D.; Supervision - Ö.H., N.D.; Funding - Ö.H., N.D.; Materials - Ö.H., N.D.; Data Collection and/or Processing - Ö.H., N.D.; Analysis and/or Interpretation - Ö.H., N.D.; Literature Review - Ö.H., N.D.; Writing - Ö.H., N.D.; Critical Review - Ö.H., N.D.; Other - Ö.H., N.D.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.**Yazar Katkıları**

Fikir - Ö.H., N.D.; Tasarım - Ö.H., N.D.; Denetleme - N.D.; Kaynaklar - Ö.H., N.D.; Malzemeler - Ö.H., N.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Ö.H., N.D.; Analiz ve/veya yorum - Ö.H., N.D.; Literatür taraması - Ö.H., N.D.; Yazıyı yazan - Ö.H., N.D.; Eleştirel inceleme - Ö.H., N.D.; Diğer - Ö.H., N.D.

Kaynaklar

1. Young EJ. Brucellosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatr Inf Dis. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2004.p.1582-8.
2. Sözen TH. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Sistemlere göre enfeksiyonlar. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.p.636-42.
3. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book. 28th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.p.235-7.
4. Baysal B. Brucella. In: Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 1999.p.571-7.
5. Karabay O, Yörük M. Brusella Enfeksiyonları. 3.Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, 19 Ekim 2012, Ankara.
6. Köy-Koop Merkez Birliği-www.koy-koop.org/haber_268.html, (2009)
7. Yılmaz K, Bayraktaroğlu Z, Sivaslı E, et al. Bruselloz tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi 2004; 4: 102-6.
8. Buzgan T, Karahocagil MK, İrmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Int J Inf Dis 2010; 14: 469-78. [CrossRef]
9. Çataklı T, Kılıç N, Dallar Y. Bruselloz tanılı 33 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi 2011; 50: 39-42.
10. Alsubaie S, Almuneef M, Alshalan M, et al. Acute brucellosis in Saudi families: relationship between brucella serology and clinical symptoms. Int J Inf Dis 2005; 9: 218-24. [CrossRef]
11. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Uluğ N. Clinical and laboratory features, complications and treatment outcome of brucellosis in childhood and review of the literature. The Turkish J Pediatr 2011; 53: 413-4.
12. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk Çağında Bruselloz. J Pediatr Inf 2011; 5: 59-62.
13. Taşova Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, İnal S, Aksu HSZ. Bruselloz: 238 erişkin olgunun klinik laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. Infeks Derg 1998; 12: 307-12.

14. Boschiroli ML, Foulongne V, O'Callaghan D. Brucellosis: A Worldwide Zoonosis. Current Opinion Microbiology 2001; 4: 58-64. [CrossRef]
15. Hasanjanı Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Solemani Amiri MJ, Hajjahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. Epidemiol Inf 2004; 132: 1109-14. [CrossRef]
16. Öncel EK, Özsurekçi Y, Cengiz AB, et al. Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesini deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 135-41.
17. Young EJ. Brucella species. In : Mandel GI, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious Diseases. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2000.p.2386-93.
18. Seçmeer G, Ecevit Z, Gülbulak B, Ceyhan M, Kanra G, Anlar Y. Splenic abscess due to brucella in childhood: a case report. Turk J Pediatr 1995; 37: 403-6.
19. Kartal ED, Özgüneş I, Çolak H, et al. Altmış sekiz bruselloz olgusunun sistem tutulumları açısından değerlendirilmesi. Flora Derg 2004; 9: 258-65.
20. Akdeniz H, İrmak H, Seckinli T, et al. Hematologic manifestations in brucellosis cases in Turkey. Acta Med Okayama 1998; 52: 63-5.
21. Geyik MF, Gür A, Nas K, et al. Musculoskeletal in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. Swiss med WKLY 2002; 132: 98-104.
22. Tanir G, Tüfekçi SB, Tuğun N, Presentation, complications and treatment outcome of brucellosis in Turkish children . Pediatr Inf 2009; 51: 114-9. [CrossRef]
23. Bayraktar M, Bayraktar N, Bayındır Y, Durmaz R. Brusellozlu hastalarda serum C-reaktif protein, demir ve ferritin düzeylerinin tanı ve izlemedeki değeri. Ankem Derg 2005; 19: 61-3.
24. Ayaz C, Geyik MF, Mendes H. Brusellozlu 145 hastanın değerlendirilmesi. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana.s.356.
25. Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. J Inf 2002; 44: 257-62. [CrossRef]
26. Ruiz J,Lorente I, Perez J,Simarro E, Martinez-Cambos L. Diagnosis of brucellosis by using blood cultures. J Clin Microbiol 1997; 35: 2417-8.
27. Gottesman G, Vanunu D, Mayan MC, et al. Childhood brucellosis in Israel. Pediatr Inf Dis J 1996; 15: 610-5. [CrossRef]
28. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira 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. [CrossRef]
29. Khuri-Bulos NA, Daoud AH, Azab SM. Treatment of childhood brucellosis: results of a prospective trial on 113 children. Pediatr Inf Dis J 1993; 12: 377-81. [CrossRef]
30. Al-Shaalan A, Memish ZA, Mahmoud SA, et al. Brucellosis in children: Clinical observations in 115 cases. Int J Inf Dis 2002; 6: 182-6. [CrossRef]
31. Al-Eissa Y. Kambal AM, Alrabeeah AA, Abdullah AM, al-Jurayyan NA, al-Jishi NM. Osteoarticular brucellosis in children. Ann Rheum Dis. (England) 1990; 49: 896-900. [CrossRef]
32. Roushan MR, Gangi SM, Ahmadi SA. Comparison of the efficacy of two months of treatment with co-trimoxazole plus doxycycline vs. co-trimoxazole plus rifampin in brucellosis. Swiss Med Wkly 2004; 134 : 564-8.
33. Bayındır Y, Sonmez E, Aladağ A, Büyükberber N. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study. J Chemother 2003; 15: 466-71.
34. Ranjbar M, Keramat F, Mamani M et al. Comparison between doxycycline-rifampin-amicasin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment ofbrucellosis. Int J Inf Dis 2007; 11: 152-6. [CrossRef]