

Çocuklarda Bruselloz: 82 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Pediatric Brucellosis: A Retrospective Evaluation of 82 Cases

Mahmut Abuhandan, Bülent Güzel, Alpay Çakmak, Ali Çiçek
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Güneydoğu Anadolu bölgesi ülkemizde brusellozun endemik görüldüğü coğrafyada bulunmaktadır. Çalışmamızda bruselloz olgularının epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi yanıtlarını değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2009-Eylül 2011 tarihleri arasında bruselloz tanısıyla izlediğimiz 82 olgu yaş, cinsiyet, geliş yakınmaları, bulaş yönünden riskleri, aile öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, uygulanan tedaviler açısından geriye dönük olarak değerlendirilmeye alındı. Tanı yüksek brusella aglütinasyon titresi ve/veya kültürde etkenin üretilmesi ile konuldu.

Bulgular: Olguların 37'si erkek 45'i kız olup, yaş ortalamaları 11.96 ± 3.57 (yaş aralığı: 5-16) yıl idi. Olguların çoğunu (%76.8) kırsal kesimde yaşayan, tarım ve hayvancılıkla uğraşan ailelerin çocukları oluşturmaktaydı. En sık başvuru nedenleri ateş (%86.6), eklem ağrıları (%75.6), halsizlik (%51.2) ve terleme (%37.8) idi. Fizik muayenede; ateş (%90.2), artrit (%26.8), splenomegali (%22), hepatomegali (%20.7) ve lenfadenopati (%14.6) saptandı. Brusella aglütinasyon titresi tüm olgularda 1/160 ve üzerindediydi. Bir olgunun kan kültüründe, bir olguda beyin omurilik sıvısında üreme oldu. Sekiz yaş ve üzerinde olan 68 hastaya doksisisiklin ve rifampisin, sekiz yaş altında olan 14 hastaya trimetoprim-sülfometaksazol (TMP/SMX) ve rifampisin kombinasyon tedavisi uygulanmıştı.

Sonuç: Bruselloz çok değişik klinik belirtilerle karşımıza çıkabilmektedir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde özellikle ateş ve eklem ağrısı yakınması olan olgularda öncelikle düşünülmesi gereklidir.

(*J Pediatr Inf 2012; 6: 74-8*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, bruselloz, klinik bulgu, tedavi

Abstract

Objective: The Southeast Anatolia region of Turkey is a geographic area with endemic brucellosis. This study aimed to evaluate brucellosis cases in respect of epidemiology, clinical and laboratory findings and response to treatment.

Material and Methods: A retrospective evaluation was made of 82 cases diagnosed with brucellosis between January 2009 and September 2011 in terms of age, gender, complaints on presentation, risk of infection, family history, physical examination findings, laboratory test results and treatment applied. Diagnosis was made by high brucellosis agglutination titer and/or bacterial growth in culture.

Results: The cases comprised 37 males and 45 females with a mean age of 11.96 ± 3.57 years (range 5-16 years). The majority of cases (76.8%) were the children of rural families engaged in agriculture and livestock production. The most common reasons for attendance were fever (86.6%), joint pain (75.6%), fatigue (51.2%) and sweating (37.8%). Physical examination determined fever (90.2%), arthritis (26.8%), splenomegaly (22%), hepatomegaly (20.7%) and lymphadenopathy (14.6%). The brucella agglutination titer was $\geq 1/160$ in all cases. Reproduction was seen in the blood culture of 1 patient and in the cerebral spinal fluid of 1 patient. A combination therapy of doxycycline and rifampicin was administered to 68 patients aged 8 years and older, and trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) and rifampicin to 14 patients under 8 years old.

Conclusion: There may be many different clinical signs of brucellosis. In areas where the disease is endemic, it should be considered primarily, especially in patients who present with fever and joint pain. (*J Pediatr Inf 2012; 6: 74-8*)

Key words: Childhood, brucellosis, clinical features, treatment

Geliş Tarihi/ Received:
02.07.2012

Kabul Tarihi/Accepted:
08.08.2012

Yazışma Adresi:
Correspondence
Address:

Dr. Mahmut Abuhandan
Harran Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
Tel.: +90 414 318 33 51
E-posta:
drabuhandan@myynet.com

©Telif Hakkı 2012
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.com
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available on-line at
www.cocukenfeksiyon.com
doi:10.5152/ced.2012.24

Giriş

Brusella dünyanın her yerinde görülebilmekle beraber Arap yarımadası, Hindistan, Meksika, Orta ve Güney Amerika ve Akdeniz ülkelerinde endemik olarak görülmektedir. Dünyada yıllık 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de sıklık sırasına göre en çok Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde görülmektedir (1). Bruselloz bir zoonozdur (2). Enfekte hayvan ve hayvan ürünleri ile hazırlanan gıdaların insanlar tarafında yenilmesiyle hastalık bulaşmaktadır (3-6). En sık bulaşma yolu pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimiyledir. Ayrıca süt, kan ve idrar gibi vücut sıvıları ile derideki kesik ve sıyrıklardan doğrudan inokülasyonla, kontamine aerosollerin inhalasyonu, konjonktival mukozaya temas ile enfeksiyon bulaşır (5, 6). Etken mikroorganizma bulaştıktan sonra bölgesel lenf düğümlerinde çoğalır ve kana geçer. Bu mikroorganizma başta retikuloendotelial sistem olmak üzere birçok organ ve dokuyu tutar ve sistemik enfeksiyona neden olur (7). Hastalık hematolojik, gastrointestinal, genitoüriner, solunum, osteoartiküler, kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklar gibi farklı klinik tablolarla kendini gösterir (8). Çocukluk çağı olgularının yaklaşık yarısında başlangıç sinsiştir. Ani başlangıçlı olgularda ateş, terleme, halsizlik, baş ağrısı, sırt ağrısı ve artralji başlıca yakınmalardır. Bakteriyemi gelişen olgularda hepatomegali, splenomegali saptanabilir (9). Her yaşta çok değişik klinik bulgularla görülmesi nedeniyle tanısında zorluklar yaşanmaktadır (6). Zamanında ve etkin tedavi edilmemesi halinde ise kronikleşme, komplikasyonlar ve relapslarla karşılaşabilmektedir (10).

Hayvancılığın yaygın olduğu Güneydoğu Anadolu bölgesinde ve özellikle Şanlıurfa ve çevresi için bruselloz önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Biz bu çalışmada, kliniğimizde bruselloz olarak takip ve tedavi edilen 82 olguyu geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında pediatri polikliniklerinde bruselloz tanısıyla izlenerek tedavi edilen 82 olgu geriye dönük olarak incelendi. Tanı yüksek pozitif standart tüp aglütinasyon testi ($\geq 1/160$) ve/veya kültürde etkenin üretilmesi ile konuldu (11). Olgular yaş, cinsiyet, geliş yakınmaları, bulaş yönünden riskleri, aile öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve uygulanan tedaviler açısından geriye dönük olarak değerlendirilmeye alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5 for

Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. Verilerin ortalama ve sıklık değerleri verildi.

Bulgular

Hastaların 37’si erkek, 45’i kız ve ortalama yaşları 11.96 ± 3.57 (Yaş Aralığı: 5 -16) yıl idi. Başvuru sırasında hastaların %86.6’sında (n=71) ateş, %75.6’sında (n=62) artralji, %51.2’sinde (n=42) halsizlik, %37.8’inde (n=31) terleme, %36.6’sında (n=30) iştahsızlık, %19.5’inde (n=16) baş ağrısı ve %17.1’inde (n=14) karın ağrısı vardı. Olguların %89’unda (73) az pişmiş veya pişmemiş süt ve süt ürünleri ile bulaş öyküsü olup, tarama yapılan ailelerin %15.5’inde brusella standart tüp aglütinasyon testi pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

Fizik muayene bulgusu olarak hastaların; %90.2’sinde (n=74) ateş, %26.8’inde (n=22) artrit, %20.7’sinde (n=17) hepatomegali, %22’sinde (n=18) splenomegali, %14.6’sında (n=12) lenfadenopati saptandı (Tablo 2).

Hastaların %31.7’sinde (n=26) transaminaz yüksekliği, %85.5’ünde (n=70) eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) yüksekliği, %65.9’unda (n=54) C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği ve %19.5’inde (n=16) anemi vardı (Tablo 3).

Ortalama beyaz küre sayısı $8441 \pm 3673/\text{mm}^3$ (2600-18100) olup iki olguda trombositopeni vardı. Hastaların tamamında brusella aglütinasyon testi serumda pozitif. Bir olgunun beyin omurilik sıvısında (BOS) ve bir olgunun kan kültüründe üreme vardı. BOS kültüründe üreme olan 4 aylık olgunun; anne ve babada pozitif standart aglütinasyon testi ile brusella tanısı ve tedavi alma öyküsü vardı. On gündür yüksek ateş ve bir kez 10-15 dakika

Tablo 1. Hastaların başvuru semptomları

Semptom	Hastalar	
	Sayı	%
Ateş	71	86.6
Atralji	62	75.6
Halsizlik	42	51.2
Terleme	31	37.8
İştahsızlık	30	36.6
Karın ağrısı	14	17.07
Baş ağrısı	16	19.5

Tablo 2. Hastaların fizik muayene bulguları

Semptom	Hastalar	
	Sayı	%
Ateş	74	90.2
Artrit	22	26.8
Hepatomegali	17	20.7
Splenomegali	18	22
Lenfadenopati	12	14.6

süren jeneralize tonik klonik konvülsiyon öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde; bilinç kapalı, ön fontanel bombe ve pulsatil idi. Hastanın beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanan multipl beyin apseleri ve standart aglütinasyon testi pozitif (1/320) idi.

Sekiz yaş ve üzerinde olan 48 hastaya doksisisiklin ve rifampisin tedavisi verildi. 12 hastaya doksisisiklin ve rifampisin ile birlikte ilk 5 gün gentamisin ve 8 hastaya doksisisiklin ve rifampisin ile birlikte seftriakson kombinasyon tedavisi uygulandı. Sekiz yaş altında olan 9 hastaya trimetoprim-sülfometaksazol (TMP/SMX) ve rifampisin ile birlikte ilk 5 gün gentamisin ve iki hastaya TMP/SMX ve rifampisin ile birlikte seftriakson kombinasyon tedavisi uygulandı (Tablo 4). Tedavi süreleri 57 olguda 3 hafta ve 25 olguda 6 haftaya tamamlandı. Komplikasyon olarak bir hastada beyin apsesi ve bir hastada hepatit (AST 1367, ALT 1416) gelişti.

Tartışma

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülen bir hastalık olup, gelişmiş ülkelerde hasta hayvanların eradikasyonu ve pastörize süt kullanımının yaygınlaşmasıyla görülme sıklığının giderek azaldığı kaydedilmiştir (9, 11). Ülkemizde brusella epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda seropozitifliğin %1.8-6, morbidite hızının 20.3/100.000 olduğu gösterilmiştir (12-14). Bölgemiz olan Güneydoğu Anadolu bölgesinde hayvancılığın yaygın olması, yöresel yemek olan çiğ köfte yenmesi, çiğ süt ve süt ürünlerin tüketim alışkanlığının devam etmesi nedeniyle Türkiye'nin en endemik bölgesidir (12, 15).

Tablo 3. Hastaların labarotuvuar bulguları

	Hastalar	
	Sayı	%
AST/ALT yüksekliği	26	31.7
Sedimentasyon yüksekliği	70	85.5
C-Reaktif Protein yüksekliği	54	65.9
Anemi	16	19.5
Trombositopeni	2	2.4

Tablo 4. Hastalara uygulanan ilaç kombinasyonları

	Hastalar	
	Sayı	%
Doksisisiklin+Rifampisin	48	58.5
Doksisisiklin+Rifampisin+Gentamycin	12	14.6
Doksisisiklin+Rifampisin+Seftriakson	8	10.9
TMP/SMX+Rifampisin	9	19.5
TMP/SMX+Rifampisin+Gentamycin	2	2.4
TMP/SMX+Rifampisin+Seftriakson	3	3.6

Hastalığın en yaygın bulaş şekli çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketilmesidir (16). Çalışma grubumuzdaki hastaların %89'unda çiğ süt ve süt ürünleriyle beslenme öyküsü vardı. Yine bölgemizde çiğ köfte tüketim oranının yüksek olması bulaşta diğer bir risk faktörüdür. Ortak beslenme biçimi göz önüne alınarak, bruselloz tanısı alan hastaların diğer aile bireylerinin de araştırılması yapılmalıdır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda %13-20 oranında seropozitivite ve %10- 12 oranında akut bruselloz bildirilmiştir (17-19). Aile taraması için yaptığımız çağrıya sadece 9 aile geldi. Bu ailelerin %15.5'inde brusella aglütinasyon titresi 1/160 ve üzerinde bulundu. Aile taraması yapılan ve pozitif saptanan hastaların hiçbirinde klinik yakınma yoktu. Bu nedenle tanı konulduğunda olguların yakın çevresinin araştırılması önemlidir. Ancak aile taraması için çağrımıza cevap veren aileler hastalarımızın %10.97'si kadardı. Bu oranın düşük olmasının nedeni semptomu olmayan bireylerin taramaya gelmek istemeyişinden ve ailelerin kırsal kesimde yaşadıkları için merkeze gelme koşullarının zor olmasından kaynaklandığını söylenebilir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık görülen yakınma ateştir ve bunu artralji izlemektedir (12-14, 20-24). Hindistan, Portekiz, Ürdün ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda ise eklem yakınmalarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (25-28). Bizim çalışmamızda; ateş yakınması ilk başvuru nedeni olurken, artralji ikinci sıklık başvuru nedeni olarak bulunmuştur. Diğer başvuru nedenleri sıklık sırasına göre halsizlik, terleme, iştahsızlık, baş ağrısı ve karın ağrısı olarak yer almaktadır. Bu semptomlara dayanılarak ateş ve eklem yakınmaları ile başvuran hastaların tanısında brusellozun düşünülmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Brusellozlu olgularda laboratuvar bulgusu olarak anemi, lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni görülebilmektedir (21, 29-31). Çalışmamızda hastaların %19.5'inde anemi, %2.4'ünde trombositopeni ve %10.9'unda lökopeni (beyaz küre<3500) görüldü.

Sedimentasyon hızı, CRP ve transaminazlar da tanıda en sık kullanılan nonspesifik laboratuvar testlerindedir (32-34). Bruselloz vakalarında orta derecede artan bu nonspesifik laboratuvar testleri daha çok tedavinin izleminde önemli rol alır. Bizim çalışmamızda hastaların %85.4'ünde ESR ve %65.9'ünde CRP yüksekliği saptandı.

Bruselloz tanısı; kan, kemik iliği, BOS gibi örneklerden etkenin üretilmesi (35) ve/veya serolojik testlerde pozitiflik saptanması ile konulmaktadır. Brusella kemik iliği aspiratında, kan kültürlerine göre daha hızlı ürer. Gotuzzo ve arkadaşları (36), kemik iliği kültürlerinde %92, kan kültürlerinde %70 oranında üreme saptamışlardır. Serolojik testler tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla tüpte aglütinasyon testi (Wright), lam aglütinasyon testi (Rose-Bengal), coombs testi, kompleman-fiksasyon testi

ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kullanılmaktadır. Ülkemizde en sık Wright testi uygulanmaktadır (5, 22). Çalışma grubumuzda tüm hastalarda brusella aglutinasyon titresi ($\geq 1/160$) yüksek saptanmış olup, bir hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) ve bir hastanın kan kültüründe üreme olmuştur.

Brusella artriti tanısında en önemli yöntem; brusella antikorlarının pozitifliğini gösteren serolojik testlerdir (25). Çalışmamızda eklem yakınması ile gelen; artrit, aile öyküleri ve klinik bulgusu olan olgularımızın yüksek brusella aglutinasyon titresi ile tanı konulmuştur. Kemik iliğinden ve/veya eklem aralığından materyal alınmamıştır.

Bruselloz genellikle prognozu iyi olan bir hastalıktır; ancak morbidite ve mortalite nedeni olan osteo-artiküler tutulumlar, menengial ve kardiyovasküler tutulum gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Komplike olan olgular içinde kardiyovasküler ve santral sinir sistemi enfeksiyonları günümüzde en zor tedavi edilenlerdir (9, 15, 32). Çalışmamızda %26.8 hastada artrit bulgusu, %22 hastada hepatomegali ve/veya splenomegali, bir hastada beyin apsesi, bir hasta hepatit (AST 1367, ALT 1416) görüldü. Bu bulgularla brusella çoğunlukla osteo-artiküler tutulumun ön planda olduğu bir hastalık olmakla beraber diğer sistemleri de etkilediği görülmektedir. Bruselloz olgularında özellikle servikal ve aksiller lenfadenopati görülebilmektedir (12, 27-29, 37-39). Çalışmamızda olguların %14.6'sında servikal lenfadenopati saptanmıştır.

Bruselloz tedavisinde başarı sağlamak için uygun antibiyotiklerin yeterli sürede kullanılması önemlidir. Uzun süreli ve çoklu tedavinin relapsları önlemede daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Relaps sıklığını azalttığı için son yıllarda doksisisiklin ve rifampin kombinasyonun üç-altı haftalık süreyle kullanımı tercih edilmektedir (9, 27, 40, 41). Çalışma grubumuzdaki hastalara Amerikan Pediatri Akademisinin önerileri arasında olan tedavi protokolu uygulanmış olup hiçbir hastamızda relaps saptanmadı. Üçlü ilaç kombinasyonunun tedavisi; beyin apsesi olgusuna, tedaviye başlandıktan bir hafta sonraki kontrollerinde semptomları devam eden ve iyileşmediği kabul edilen hastalara başlandı.

Sonuç

Brusella Dünya'da gelişmiş ülkeler dışında önemli ve yaygın bir hastalıktır. Türkiye bu sıklığın fazla olduğu ülkeler arasındadır ve özellikle bölgemiz olan Güneydoğu Anadolu bölgesinde daha sık görülmektedir. Sadece hayvancılıkla uğraşan kesim değil, bu hayvanlardan elde edilen ürünleri tüketenler de risk altında bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle brusellozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde halka hastalık, bulaşma yolları ve korunma hakkında eğitim verilmelidir. Ayrıca hastalığın farklı klinik

belirtilere neden olduğu ve bildirilmesi zorunlu olan zoonotik hastalıklar arasında bulunduğu; sağlık çalışanların dikkatine sunulmalı ve veteriner hekimler ile işbirliği yapılarak, hayvanların düzenli kontrolü, aşılanması ve imha ile bulaşma önlenmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Slack MPE. Gram negative coccobacilli. In: Armstrong D, Cohen J, (eds). Infectious Disease. London: Harcourt Publishers, 1999: 8.20.1-8.20.18. [\[CrossRef\]](#)
- Issa H, Jamal M. Brucellosis in children in south Jordan. East Mediterr Health J 1999; 5: 895-902.
- Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. (eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005.p.2669-74.
- Lim ML, Rickman LS. Brucellosis. Infect Dis Clin Pract 2004; 12: 7-14. [\[CrossRef\]](#)
- American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, (eds). 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p.222-4.
- Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds): Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2011.p.939-41. [\[CrossRef\]](#)
- Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283-9. [\[CrossRef\]](#)
- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with Brucella melitensis infection: a study of 530 cases. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 195-211. [\[CrossRef\]](#)
- Young EJ. Brucellosis. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2004.p.1852-88.
- Alişkan H, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Yazıcı AC, Arslan H. Evaluation of diagnostic value of Brucella cap test in brucellosis. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 591-5.
- Micolich DJ, Boyce JM. Brucella species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and practice of infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 1990.p.1735-42.
- Cakşen H, Arslan S, Oner AF, et al. Childhood brucellosis is still a severe problem in the eastern region of Turkey. Trop Doct 2002; 32: 91-2.
- Vardar F, Gökşen D, Özkinay C, Kurugöl Z, Özkinay F. Bruselloz Tanı ve Sağaltımı. Ege Pediatri Bülteni 2000; 7: 29-32.
- Palanduz A, Telhan L, Kadioğlu E, Erdem E, Öztürk AO. Çocukluk Çağında Bruselloz: 43 Olgunun Değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2007; 1: 139-42.
- Tanir G, Tufekci SB, Tuygun N. Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. Pediatr Int 2009; 51: 114-9. [\[CrossRef\]](#)
- Logan LK, Jacobs NM, McAuley JB, Weinstein RA, Anderson EJ. A multicenter retrospective study of childhood brucellosis in Chicago, Illinois from 1986 to 2008. Int J Infect Dis 2011; 15: e812-7. [\[CrossRef\]](#)
- Sharifi-Mood B, Metanat M, Alavi-Naini R. Screening of the family members of patients with acute brucellosis in Southeast Iran. Indian J Med Microbiol 2007; 25: 176-7. [\[CrossRef\]](#)
- Alsubaie S, Almuneef M, Alshaalan M, et al. Acute brucellosis in Saudi families: relationship between brucella serology and clinical symptoms. Int J Infect Dis 2005; 9: 218-24. [\[CrossRef\]](#)

19. Tabak F, Hakko E, Mete B, Ozaras R, Mert A, Ozturk R. Is family screening necessary in brucellosis? *Infection* 2008; 36: 575-7. [\[CrossRef\]](#)
20. Ulug M, Yaman Y, Yapici F, Can-Ulug N. Clinical and laboratory features, complications and treatment outcome of brucellosis in childhood and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 413-24. [\[CrossRef\]](#)
21. Akbayram S, Dogan M, Akgun C, et al. An analysis of children with brucellosis associated with pancytopenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28: 203-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Yılmaz K, Bayraktaroğlu Z, Sivaslı E, ve ark. Bruselloz tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2004; 4: 102-6.
23. Kaplan Bulut İ, Bulut MO, Büyükkayhan D ve ark. Çocukluk Çağında Bruselloz: Takip Edilen Olguların İncelenmesi. *C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 133-6.
24. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Çocukluk Çağında Bruselloz. *J Pediatr Inf* 2011; 5: 59-62.
25. 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. [\[CrossRef\]](#)
26. Santiago T, Rovisco J, Silva J, Pereira da Silva JA. Osteoarticular brucellosis: an analysis of the past decade. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 120-5.
27. 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. [\[CrossRef\]](#)
28. Almuneef M, Memish ZA, Al Shaalan M, Al Banyan E, Al-Alola S, Balkhy HH. *Brucella melitensis* bacteremia in children: review of 62 cases. *J Chemother* 2003; 15: 76-80.
29. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 1-6. [\[CrossRef\]](#)
30. Starakis I, Mazokopakis EE, Bassaris H. Unusual manifestations of brucellosis: a retrospective case series in a tertiary care Greek university hospital. *East Mediterr Health J* 2010; 16: 365-70.
31. Özen M, Özgen Ü, Güngör S. Management of Brucella-Induced Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 83-5.
32. Cakan G, Bezirci FB, Kacka A, Cesur S, Aksaray S, Tezeren D, Saka D, Ahmed K. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 366-70.
33. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova I. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 342-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Zribi M, Ammari L, Masmoudi A, Tiouiri H, Fendri C. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: 45-patient study. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57: 349-52. [\[CrossRef\]](#)
35. Moyer NP, Holcomb LA. *Brucellain: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MC, Tenover FC, Tenover FC. Manual of Clinical Microbiology 6th ed. ASM Press Washington; 1995.p.549- 55.*
36. Gotuzzo E, Bocanegra TS, Alarcon GS, Carrillo C, Espinoza LR. Humoral immune abnormalities in human brucellosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1985; 13: 417-24. [\[CrossRef\]](#)
37. 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. [\[CrossRef\]](#)
38. Hatipoglu CA, Bilgin G, Tulek N, Kosar U. Pulmonary involvement in brucellosis. *J Infect* 2005; 51: 116-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Sathyanarayanan V, Razak A, Saravu K, Ananthakrishna SB, Mukhyprana Prabhu M, Vandana KE. Clinical profile of brucellosis from a tertiary care center in southern India. *Asian Pac J Trop Med* 2011; 4: 397-400. [\[CrossRef\]](#)
40. Franco MP, Mulder M, Smits HL. Persistence and relapse in brucellosis and need for improved treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 10: 854-5. [\[CrossRef\]](#)
41. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.p.235-7. [CrossRef]*