

Türkiye'nin Güneydoğusunda çocukluk çağı Brusellozu: Retrospektif analiz

Childhood Brucellosis in Southeastern Region of Turkey: A retrospective analysis

Çapan KONCA¹, Murat TUTANÇ², Ali GÜNEŞ³, Mehmet Ali TAŞ³

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada dört yıllık süreçte brusellozis tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 2003-2007 yılları arasında Dicle Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine brusellozis tanısı ile yatırılan 34 olgu alındı. Hastaların demografik özellikleri, klinik yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Standart tüp aglütinasyon testi, Rose Bengal testi ve klinik bulgular tam kriteri olarak kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 12 (%35)'si kız, 22 (%65)'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 9,2±3,4 yıl idi. 21 (%61,7) hasta kırsal alandan başvurmıştı. İki hasta dışında tüm hastalar, çiğ süt ve süt ürünleri tüketmişti. Hastaların yakınma ve bulguların arasında ateş (30, %88,2) ve kas-iskelet sistem yakınmaları (26, %76,4) ön plandaydı. Laboratuvar incelemelerinde hematolojik tutulum belirgindi. Tedavide sekiz yaşından küçük çocuklara trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin, sekiz yaşından büyükler için doksisiklin+rifampisin 6 hafta boyunca uygulandı. Dört hastada relaps görüldü.

Sonuç: Brusellozisin başyuru nedenleri arasında kas iskelet sistem yakınmaları ve ateş ilk sıradadır. Hematolojik sistem bulguları olan hastada brusellozis ayırıcı tanımlar arasında olmalıdır. Tedavinin başarılı olması ve relaps oluşmaması için kombine tedaviler yeterli süre verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Brusellozis, çocukluk çağı, klinik özellikler, komplikasyonlar

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical and laboratory findings, treatment modalities and outcomes of children with brucellosis in a four-year period

Methods: This retrospective study included 34 children who were admitted to Dicle University Pediatric Infectious Diseases Service with brucellosis between 2003-2007. Demographic features, clinical symptoms, physical examination and laboratory findings of patients were evaluated. The standard tube agglutination test, Rose Bengal test and clinical findings were used as diagnostic criteria for brucellosis.

Results: In the study, twelve patients (35%) were female and 22 (65%) were male. The mean age was 9.2±3.4 years. Twenty-one patients (61.7%) were from rural areas of Turkey. All of the children except two patients have reported to consume unprocessed milk and dairy products. The most frequent complaints and clinical findings were fever (88.2%) and musculo-skeletal system symptoms (76.4%). Hematological involvement was significantly apparent in laboratory results. Trimethoprim-sulfamethoxazole+rifampicin were administered to children smaller than 8 years and doxycycline+rifampicin to children older than 8 years during 6 weeks for treatment. Four patients were relapsed.

Conclusion: Musculoskeletal system complaints and fever are the most common symptoms in brucellosis. Brucellosis should be considered in the differential diagnosis of patients with hematological signs. Combined treatments should be administered within a sufficient period to provide successful treatment and prevent relapse.

Key words: Childhood, brucellosis, clinical and laboratory findings, complications

Alındığı tarih: 30.09.2012

Kabul tarihi: 29.12.2012

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Çapan Konca, Adıyaman Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman
e-mail: dr.capan@hotmail.com

GİRİŞ

Brusellozis dünyada az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen, sistemik zoonotik bir hastalıktır. Özellikle Latin Amerika, güney Avrupa, Afrika ve Asya hastalığın çok yaygın olduğu yaşam alanlarıdır⁽¹⁾. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesinde endemik olarak görülmektedir⁽²⁾. Öncelikli olarak bir hayvan hastalığı olmasına rağmen, enfekte hayvanların salgıları, leşleri veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinden insanlara bulaş olmaktadır.

Hastalık özellikle gençler ve orta yaş yetişkinlerde görülmekte iken; bebek ve yaşlılarda görülme sıklığı düşüktür^(3,4). Farklı yaş gruplarında farklı semptomlarla ortaya çıkabildiği için tanıda zorluklar yaşanabilmektedir^(5,6). Zamanında ve yeterince tedavi edilmeyen olgularda, kronikleşme, relaps veya komplikasyon görülme oranı artmaktadır⁽⁷⁾.

Bu çalışmada 2003-2007 yılları arasında kliniğimizde brusellozis olarak takip ve tedavi edilen 34 olgunun kayıtlı bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tartışıldı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada, 2003-2007 yılları arasında çocuk enfeksiyon hastalıkları servisinde yatırılan ve tedavi sonrası takibe alınan 34 olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar, yaş grupları, cinsiyet dağılımı, klinik yakınma ve bulgular, laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildi.

Klinik bulgular varlığında, hastalara tanı konulurken esas olarak standart tüp aglütinasyon testi (SAT) uygulanmış iken; 3 hastada Rose-Bengal testinden (RBT) (2 hastada kan, bir hastada BOS (Beyin omurilik sıvısı) numunesi kullanılarak) yararlanıldığı görüldü. SAT titresinin 1:160> pozitif olması klinik bulgular varlığında tanı kriteri idi.

Hastaların tedavisinde, 6 haftadan az olmamak üzere, sekiz yaşından küçük çocuklara trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin, sekiz yaşından büyüklere doksisisiklin+rifampisin verilmişti. Nörobrusellozis

tanısı konan üç hastadan 8 yaşından büyük ikisine doksisisiklin+rifampisin+seftriakson, 6 yaşındaki hastaya da trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin+streptomisin başlanmıştı. Tedavinin 3.haftasında seftriakson ve streptomisin tedavileri kesilerek, oral tedavi 3 aya tamamlanmıştı.

Veriler IBM SPSS 19 programı (SPSS Inc, Chicago, IL) yardımıyla incelendi, hastaların tanımlayıcı istatistiksel özellikleri belirlendi.

BULGULAR

Hastaların 12 (%35)'si kız, 22 (%65)'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 9,2±3,4 yıl idi. 21 (%61,7) hasta kırsal alandan başvurmuştu. 2 hasta dışında tüm hastalar, çiğ süt ve süt ürünleri tüketmişti.

Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları ve fizik muayenede saptanan bulgulara bakıldığında; ateş (%88,2), kas-iskelet sistem yakınması (%76,4), halsizlik (%35,2) ve karın ağrısı (%26,4) en sık başvuru yakınmaları iken, birçok sistem tutulum bulgusu olduğu görüldü (Tablo 1). En önemli kas-iskelet sistem yakınması atralji iken; muayene bulgusu ise artrit idi. Fizik muayenede 20 (%58,8) hastada hepatomegali mevcuttu.

Ateş, baş ağrısı ve eklem ağrıları olan 10 yaşındaki bir erkek hastaya, göz dibi muayenesi ve kranial

Tablo 1. Hastaların yakınmaları ve bulgular.

Semptom ve bulgular	Sayı	%
Ateş	30	88,2
Kas-iskelet tutulumu*	26	76,4
Halsizlik	12	35,2
Karın ağrısı	9	26,4
Solukluk	9	26,4
Baş ağrısı	8	23,5
Yürümede zorluk	7	20,5
Titreme	5	14,7
Terleme	4	11,7
Vücutta peteşi/purpura	3	8,8
İştahsızlık	3	8,8
Nörolojik tutulum**	3	8,8
Kusma	3	8,8
Burun kanaması	2	5,8
Kilo kaybı	2	5,8
Sarılık	1	2,9

*Artrit, artralji, kemik ağrısı, **Konvülsiyon, menenjit

Tablo 2. Rutin laboratuvar incelemeleri.

Laboratuvar bulguları	Sayı	%
Beyaz küre/mm ³		
<4000	3	8,82
4000-1000	29	85,29
10000≥	2	5,88
Anemi	10	29,41
Trombositopeni	3	8,82
ALT (>40 IU/L)	5	14,70
AST (>40 IU/L)	5	14,70
CRP (>6 mg/L)	25	73,52
ESR (>40 mm/h)	20	58,82

Tablo 3. Tanı konulma yöntemleri.

Tanı konulma kriteri	Sayı	%
Aglütinasyon titreleri		
1:160-320	14	41,1
1:640-1:1280	16	47,05
1:1280-1:2560	2	5,8
Kan Rose-Bengal	2	5,8
BOS Rose-Bengal	1	2,9

BT çekimi sonrasında lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS incelemesinde menenjit saptandı. Hastanın serum SAT titresi 1/320 pozitif, BOS SAT titresi negatif ve BOS RBT testi pozitif saptandı ve hastaya nörobrusellozis tanısı konuldu. Ateş ve havale geçirme şikâyeti olan 11 yaşındaki başka bir erkek hastaya da göz dibi muayenesi ve kraniyal BT sonrası LP yapıldı. BOS incelemesinde menenjit saptandı. Hastanın SAT titresi 1/640 pozitif, BOS SAT ve RBT testleri negatif saptandı ve nörobrusellozis tanısı konuldu. Sekiz yaşından büyük olan bu iki hastaya d oksisiklin+rifampisin+seftriakson başlandı. Ayrıca ateş ve havale geçirme yakınması olan 6 yaşındaki bir kız hastaya da gerekli incelemeler sonrasında LP yapıldı, menenjit saptandı. Bu hastanın serum SAT titresi 1/640 pozitif, BOS SAT ve RBT testleri negatif saptandı. Bu hasta da nörobrusellozis olarak kabul edildi ve tedavide trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin+streptomisin başlandı. Her üç nörobrusellozis hastasının parenteral tedavileri 3. haftadan sonra kesildi, oral tedaviler üç aya tamamlandı. Her üç hasta sekelsiz iyileşme gösterdi.

Hastaların ilk bakılan rutin laboratuvar incelemelerinde hematolojik açıdan anemi (%29,41), trombositopeni (%8,82), lökopeni (%8,82) ve lökositoz (%5,88) saptanmış iken; 5 hastada karaciğer enzim yüksekliği olduğu görüldü (Tablo 2). Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalardan bir tanesinde sarılık mevcut iken; dört hasta asemptomatikti. Trombositopenisi olan üç hastanın vücudunda peteşiyal döküntü mevcuttu. Hastaların yarısından fazlasında başvuru anında C-reaktif protein (CRP) (%73,52) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (%58,8) yüksekliği mevcuttu (Tablo 2).

Hastalar tanı konulurken, öncelikli olarak tüm hastalarda SAT bakılmış ve kan kültürleri alınmıştı. SAT titresi negatif ölçülen ama klinik bulgularla brusellozis düşünülen 2 hastaya RBT yapılmış ve pozitif saptanmıştı (Tablo 3). Ayrıca, üç nörobrusellozis hastasında BOS'ta RBT bakılmış, ama yalnızca birinde pozitif saptanmıştı. Hem nörobrusellozis hastalarının BOS numunesinde hem de hiçbir hastanın kan kültüründe üreme olmadığı görüldü.

İkisi başka merkezden tanı konulup, 3 hafta sonunda tedavisi kesilen ve ikisi de tarafımızdan tanı konulup takibe alınan fakat ilaçlarını erken kesen toplam dört hastada relaps olduğu saptandı. Bu hastaların tedavileri yeniden düzenlendi ve 6. haftanın sonunda tamamen düzelmiş oldukları görüldü.

TARTIŞMA

Brusellozis ile ilgili yapılan birçok çalışmada göreceli olarak erkek hasta sayısının kızlardan fazla olduğu görülmüştür⁽⁸⁻¹⁰⁾. Özellikle çocukluk çağı brusellozisinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda hastaların yaş ortalaması 10-12 aralığında bulunmuştur^(7,8,10). Birçok çalışmada hastalığın erken çocukluk döneminde (özellikle 2 yaş altında) daha az görüldüğü ve bu durumun bu yaşlarda riskli süt veya süt ürünü tüketiminin az olması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda hastaların 12 (%35)'si kız, 22 (%65)'si erkekti. Hastaların yaşları 1 ile 16 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların ortalama

ma yaşı $9,2 \pm 3,4$ yıl idi. Yalnızca iki hastamız üç yaşın altında idi.

Bu sistemik hastalıkta birçok sistem tutulumu olabilmesine rağmen, özellikle ateş yakınması ve kas-iskelet sistem yakınmaları tüm çalışmalarda en sık başvuru nedeni olarak göze çarpmaktadır (7,8,12-15). Çalışmamızda başvuru anında hastalarda birçok sistem tutulumu yakınma ve bulguları mevcuttu, ancak ateş, kas-eklem sistem tutulumu yakınmaları ve halsizlik en sık başvuru nedeniydi. Ayrıca, sarılık yakınması ile başvuran bir hasta, konvülsiyon yakınması olan 3 hasta ve vücudunda peteşi ve purpuralarla başvuran 3 hastaya da brusellozis tanısı konulduğu görüldü (Tablo 1).

Bruselloziste rutin laboratuvar incelemelerinde hastalığa özgü bir bulgu olmamasına rağmen, lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni ve relatif lenfositoz görülebilmektedir (16). Pansitopeni, brusellozun ender bir komplikasyonudur. Değişik serilerde sıklığı % 3-21 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (17-19). Akdeniz ve ark. (20)'nin yapmış oldukları seri çalışmasında, 18 hastada (%8) oranında pansitopeni geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 3 hastada (%8,8) pansitopeni, 10 hastada (%29,4) anemi görülmüşken lökosit değeri hastaların çoğunda normal bulunmuştur. CRP ve sedimentasyon değerleri brusellozis tanısında sık kullanılan nonspesifik testlerdir (21). Hastaların yarısından fazlasında CRP ve sedimentasyon değerlerinde artış olduğu görüldü. Ayrıca, 5 hastada rutin biyokimyasal incelemelerde karaciğer enzim yüksekliği olduğu görüldü.

Brusellozis tanısı etkenin kültürlerde üretilebilmesi ve/veya serolojik testlerin anlamlı pozitifliği durumunda olasıdır. Brusellozisin kesin tanısı, etkenin kültürlerde üretilmesine bağlı olduğundan tüm hastalardan kan kültürü ve gerekirse kemik iliği kültürleri alınmalıdır. Ancak, etiyolojik ajanların kan kültürlerinde üretilebilme oranları düşük olduğundan, hastalığın laboratuvar tanısı çoğunlukla serolojik ya da moleküler testlere dayanmaktadır (22,23). Serolojik testlerde standart tüp aglütinasyon testi (Wright), lam aglütinasyon testi (Rose-Bengal),

ELİSA ve kompleman fiksasyon testleri kullanılabilir. Klinik bulgular ve olası temas öyküsü varlığında, SAT titresinin $1:160 >$ olması genelde akut brusellozis olarak kabul edilmektedir (23). Hastalığın erken evrelerinde daha düşük titrelerde pozitiflik olabilmektedir (5,8). Kliniğimizde brusellozis tanısı için, öncelikli olarak SAT kullanılmış, ancak tüm hastalarda kan kültürleri ve nörobrusellozis hastalarında ayrıca BOS kültürü alınmıştı. RBT oldukça duyarlı bir test olmasına rağmen, tüm hastalara uygulanmamıştı. Nörolojik yakınması olan 3 hastada BOS'ta RBT bakılmış, iki negatif ve bir pozitif sonuç elde edilmişti. Ayrıca klinik bulgular brusellozisi düşündürdüğü halde serum SAT titresini negatif olan iki hasta da RBT pozitif saptanarak brusellozis tanısı konulmuştu. Hiçbir hastada kültür üremesi olmadığı görüldü.

Brusellozisin etkili tedavisi için kombine ilaç kullanımı noktasında fikir birliği vardır. Kombine ve yeterli sürede verilen tedavilerde prognozun çok iyi olduğu ve relaps oluşumunu önlediği gösterilmiştir (7,14,24). Yapılan bir çalışma 4 haftadan az süreli ilaç kullanımında relaps oluşabileceği ve yeniden yeterli tedavi sonrası tamamen iyileştiği bildirilmiştir (14). Kliniğimizde tedavide, 6 haftadan az olmamak üzere, sekiz yaşından küçük çocuklara trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin, sekiz yaşından büyüklerle doksisisiklin+rifampisin verilmiş olduğu görüldü. İki başka merkezden tanı konulup, 3 hafta sonunda tedavisi kesilen ve ikisi de tarafımızdan tanı konulup takibe alınan; fakat ilaçlarını erken kesen toplam dört hastada relaps olduğu saptandı. Bu olgulara da yaşlarına uygun tedavi yeniden başlanıp en az 6 hafta almaları sağlandığı ve şifa elde edildiği görüldü.

Çocuklarda nörobrusellozis çok ender görülmekte ve uygun tedavilerle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Nörobruselloz tanısı, etkenin BOS kültüründe üretilmesi, BOS'da brusellaya karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi (mikroaglütinasyon, Coombs, Rose Bengal testleri ile) ve meningeal tutulumu gösteren bulguların varlığı (mm^3 'de 10^7 'den fazla hücre varlığı, protein yüksekliği ve glukozun eşzamanlı kan glukozu

zuna göre düşük bulunması) ile konulur. Bu bulguların en az birisinin müspet bulunması tanı için yeterli olmaktadır ⁽²⁵⁾. Ateş, havale geçirme ve şiddetli baş ağrısı olan 3 hastaya yapılan LP sonrası, serolojik testlerin desteği ile nörobrusellozis tanısı konuldu. Çocukluk çağı nörobruselloz tedavisinde ideal bir antibiyotik rejimi ve süresi yoktur ⁽²⁶⁾. Dünya sağlık örgütü, hastanın klinik yanıtına göre 6 ile 8 hafta arasında tedavi verilmesini önermiştir ⁽²⁷⁾. Nörobrusellozis tedavisinde genelde üçlü tedavi verilmesi benimsenmiş olmasına rağmen, steroid tedavisi dışında, komplikasyonları tedavi edici etkisi yanında rutin önerilmemektedir ⁽²⁸⁾. Bu kombinasyonlar ikili tedaviye ilave olarak aminoglikozid kullanımı ya da 3. kuşak sefalosporinler ile yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, iki nörobruselloz hastasına 2 hafta boyunca gentamisin verilmiş devamında 6 ay boyunca da bir hastaya trimetoprim+rifampisin, diğerine doksisisiklin+rifampisin verilmiştir ve hastalarda tam düzelme sağlanmıştır ⁽²⁹⁾. Ülkemizde yapılan dört nörobrusellozisli çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada pediatrik nörobruselloz tedavisinin 3-6 aya tamamlanması önerilmektedir ⁽³⁰⁾. Çalışmamızda üç nörobrusellozis hastasından iki tanesine seftriakson, bir tanesine de streptomisin ilave olarak 3 hafta boyunca verilmişti, ardından oral tedavileri 3 aya tamamlanmış ve sekelsiz iyileşme sağlanmıştı.

SONUÇLAR

Çocukluk çağı brusellozisi farklı yaş gruplarında farklı klinik bulgularla başvurabilmektedir. Kas iskelet sistem yakınmaları ve ateş en sık başvuru nedenidir. Erkek çocukları hastalığa yakalanma açısından daha risklidir. Hematolojik sistem bulguları olan hastada brusellozis ayırıcı tanıları arasında olmalıdır. Tedavinin başarılı olması ve relaps oluşmaması için kombine tedaviler yeterli süre verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:283-290.

- http://dx.doi.org/10.1093/clinids/21.2.283
PMid:8562733
2. T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004 (<http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-2956/temel-saglik-hizmetleri-genel-mudurlugu-calisma-yilligi-.html>). Erişim tarihi: 13 Eylül 2012.
3. Wise RI. Brucellosis in the United states: past, present and future. *JAMA* 1980;211:2318-22.
http://dx.doi.org/10.1001/jama.1980.03310200058031
4. Williams E. Brucellosis. *Br Med J* 1973;1:791-793.
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5856.791
5. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: Nelson Textbook of pediatrics 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company 2004, p.939-941.
6. Vardar F, Gökşen D, Kurugül Z, Özkinay F. Bruselloz tanı ve sağaltımı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000;7:29-32.
7. Tanır G, Tufekçi SB, Tuygun N. Presentation, complication and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. *Pediatr Int* 2009;51:114-119.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02661.x
PMid:19371290
8. Giannakopolous I, Nikoleta M, Nikolakopoulou et al. Presentation of childhood Brucellosis in Western Greece. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:160-163.
9. Gür A, Geyik MF, Dikici B et al. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003;44:33-44.
PMid:12619173
10. Bulut Kaplan İ, Bulut MO, Büyükkayhan D ve ark. Çocukluk çağında Bruselloz: Takip edilen olguların incelenmesi. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:133-136.
11. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O, Baydar I, Karaoglan I, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: A prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:20-24.
PMid:12587937
12. Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, Farmakakis T, Kostaki M, Tsapra H, et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J Infect* 2002;44:257-262.
http://dx.doi.org/10.1053/jinf.2002.1000
PMid:12099734
13. Al-Duboni HM, Al-Shirkat SA, Nagi NA. Brucellosis in children in Iraq. *Ann Trop Paediatr* 1986;6:271-274.
14. Gottesman G, Vanunu D, Maayan MC, Lanq R, Uziel Y, Sagi H, et al. Childhood brucellosis in Israel. *Ped Infect Dis J* 1996;15:610-615.
http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199607000-00010
PMid:8823856
15. Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5 year experience. *J Trop Pediatr* 1992;38:167-172.
http://dx.doi.org/10.1093/tropej/38.4.167
PMid:1527811
16. Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993;21:23-26.
http://dx.doi.org/10.1007/BF01739305
17. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobairek KF. Pancytopenia in children with brucellosis: Clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol* 1993;89:132-136.
http://dx.doi.org/10.1159/000204504
PMid:8362601

18. Crosby E, Llosa L, Queseda MM, Carrillo CP, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150:419-424. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/150.3.419> PMID:6481187
19. Aysha MH, Shayib MA. Pancytopenia and other hematological findings in brucellosis. *Scand J Haematol* 1986;36:335-338. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.1986.tb01746.x> PMID:3715404
20. Akdeniz H, Irmak H, Seçkinli T, Buzgan T, Demiröz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998;52:63-65. PMID:9548996
21. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in North-western Greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 1996;155:1-6. PMID:8750800
22. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS et al. Childhood brucellosis- a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 2004;50:153-157. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/50.3.153> PMID:15233191
23. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:833-845. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.55> PMID:21810055
24. Khuri-Bulas NA, Daoud AH, Azab SM. Treatment of childhood brucellosis: results of a prospective trial on 113 children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:377-381. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199305000-00005>
25. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36(3):297-301. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)94279-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)94279-7)
26. Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):983-90. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.6.983> PMID:18039082
27. Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals. World Health Organization Publications, Geneva, Switzerland. 2006. PMID:1698075
28. Habeeb YK, Najdi AK, Sadek SA, Al-onaizi E. Pediatric neurobrucellosis: case report and literature review. *J Infect* 1998;37:59-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(98\)90647-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)90647-8)
29. Al Ayed MS. Neurobrucellosis in children, a report of 2 cases. *Int J Health Sci (Qassim)* 2011;5(1):81-4.
30. Işııkay S, Yılmaz K. Nörobruselloz Tanılı Dört Çocuk Olgunun Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20(3):214-20.