

Çocukluk Çağında Bruselloz

Brucellosis in Childhood

Solmaz Çelebi¹, Mustafa Hacımustafaoğlu¹, Fatih Demirtaş², Enes Salı², Ülkü Gül², Mustafa Özel²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Bruselloz halen, Türkiyede endemik ve sporadik olarak yaygın görülen önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu makalede çocuklarda brusellozun klinik ve laboratuvar bulgularının, tedavi yöntemlerinin ve sonuçların değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2003 ile Eylül 2010 tarihleri arasında yaklaşık 8 yıllık dönemde bruselloz tanısıyla izlenen 0-18 yaş grubu hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Olguların 39'u erkek (%63), 23'ü kız (%37) olup ortalama yaşları 120±51,7 ay (4 ay-18 yaş) arasında idi. En sık başvuru yakınmaları; ateş yüksekliği (%88), eklem ağrısı (%64) ve halsizlik (%19) idi. Olguların fizik muayenelerinde; artrit (%29), lenfadenopati (%25), hepatomegali (%24) ve splenomegali (%17) saptandı. Laboratuvar bulgularında %51'inde sedimentasyon yüksekliği %41'inde transaminaz yüksekliği, ve %40'ında ise C-Reaktif Protein pozitifliği vardı. Brusella aglütinasyon testleri olguların tamamında pozitifliği. Olguların %27'sinde kan kültüründe *Brucella* spp. üremesi saptandı. Tedavide tüm olgulara kombine tedavi verildi. Takipte 3 olguda rölaps (%4.8) görüldü, mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Çocukluk çağı brusellozu ülkemizde önemli halk sağlığı problemi olma özelliğini korumaktadır. Bruselloz çocuklarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmekte ve en az ikili antibiyotik tedavisinin 6 haftadan kısa olmamakla kaydıyla verilmesi etkili olmaktadır. (*J Pediatr Inf 2011; 5: 59-62*)

Anahtar kelimeler: Bruselloz, çocuk, klinik özellikler, laboratuvar bulguları, tedavi

Abstract

Objective: Brucellosis is still an important infectious disease, being widespread as endemic and sporadic cases in Turkey. The aim of this study was to evaluate clinical and laboratory findings, treatment modalities and final outcomes of brucellosis in children.

Material and Methods: This is a retrospective record review of all patients 0-18 years of age with brucellosis admitted during a 8-year period between January 2003 and September 2010.

Results: Of the 62 patients, 39 (63%) were male. The mean age and standard deviation of patients was 120±51.7 months (4 months-18 years). Most common symptoms on admission were fever (88%), arthralgia (64%) and dizziness (19%). On physical examination, the findings and percentages were as follows; arthritis (29%), lymphadenopathy (25%), hepatomegaly (24%) and splenomegaly (17%). Fifty-one percent of the patients had high sedimentation rate, 41% had high transaminase levels, and 40% had positivity for C-Reactive Protein. *Brucella* agglutination tests were positive in all cases. *Brucella* spp. was isolated from blood cultures in 27% of the cases. All of the cases were given combined drug therapy. Three of the cases (4.8%) had relapses during the follow up period. No mortality was seen in patients with brucellosis.

Conclusion: Childhood brucellosis remains an important public health problem in our country. It may cause serious complications in children, and treatment with at least two antibiotics for not less than six weeks appears to be effective. (*J Pediatr Inf 2011; 5: 59-62*)

Key words: Brucellosis, children, clinical features, laboratory findings, treatment

Geliş Tarihi: 08.04.2011
Kabul Tarihi: 12.05.2011

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Solmaz Çelebi
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 25
E-posta:
solmaz@uludag.edu.tr
doi:10.5152/ced.2011.23

Giriş

Bruselloz enfekte hayvanlardan insanlara doğrudan temas, süt ve süt ürünlerinin taze olarak tüketilmesi ve/veya enfekte damlacıkların inhalasyonu ile bulaşabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Brusella etkeni küçük, hareket-siz, gram negatif kokobasillerdir (1,3,4). İnsanları enfekte eden türler; *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis* ve nadiren *Brucella canis*'tir (2-5). Kuluçka süresi 1 haftanın altından birkaç aya kadar değişmekle birlikte, olguların çoğu etkenle karşılaştıktan sonraki 3-4 hafta içinde hastalanır (3). Bulaştıktan sonra bölgesel lenf düğümlerinde çoğalır ve kana geçerler. Başta retiküloendotelial sistem olmak üzere diğer sistemleri de tutabilmekte ve sonuçta farklı klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (1,5). Her yaşta çok değişik klinik bulgularla görülmesi nedeniyle tanısında zorluklar yaşanmaktadır (4,6). Zamanında ve etkin tedavi edilmemesi halinde ise kronikleşme, komplikasyonlar ve rölapslarla karşılaşılabilir (5).

Biz bu çalışmada, Ocak 2003 ile Eylül 2010 tarihleri arasında kliniğimizde bruselloz tanısı ile takip ve tedavi edilen 62 olguyu geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Ocak 2003 ile Eylül 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafından izlenen brusellozlu 62 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların; yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, taze peynir yeme öyküsü, ailenin hayvancılıkla uğraşma öyküsü, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi, tedavi yanıtı ve rölaps oranı yönünden değerlendirildi. Bruselloz kesin tanı kriteri olarak; uyumlu klinik bulgular yanında "Rose Bengal test pozitifliği ve 1/160 titre veya üzerinde Wright aglütinasyon titresinin saptanmış olması" veya "herhangi bir kültür örneğinde *Brucella* spp. üretilmiş olması" kullanıldı. Tedavide 8 yaşın altındaki çocuklarda trimetoprim-sülfometaksazol (10 mg/kg/gün), rifampisin (20 mg/kg/gün) ve gentamisin (5-7 mg/kg/gün) kombinasyonu uygulandı. Sekiz yaşından büyük çocuklarda doksisisiklin (4 mg/kg/gün), rifampisin (20 mg/kg/gün) ya da streptomisin (20 mg/kg/gün) kombinasyonu verildi. Nörobrusellozlu olgulara seftriakson (100 mg/kg/gün), rifampisin (20 mg/kg/gün) ve gentamisin (7 mg/kg/gün) kombine tedavisi verildi.

Bulgular

Çalışmaya düzenli takiplere gelen 62 brusellozlu olgu alındı. Olguların 39'u (%63) erkek, 23'ü (%37) kız ve ortalama yaşları 120±51.7 ay (4 ay-18 yaş) idi. Hastaların

%51.6'sında (n:32) çiğ süt ve/veya peynir yeme, %22.6'sında (n:14) ailede hayvancılık ve %32.3'ünde (n:20) ailede bruselloz öyküsü vardı (Tablo 1). Ateş yüksekliği %88.7 ve eklem ağrısı %64,5 oranları ile en sık başvuru yakınması olarak saptandı. Ortalama semptom süresi 4 hafta (1-104 hafta) olarak saptandı (Tablo 2). Fizik muayenelerinde ise; artrit %29, lenfadenopati %25.8 ve hepatomegali %24.2 olguda saptandı (Tablo 3). Hastaların %51.6'sında (n:32) Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) yüksekliği, %41.9'unda transaminaz yüksekliği, ve %40.3'ünde (n:25) C-Reaktif Protein (CRP) pozitifliği vardı. Ortalama lökosit sayısı 6020±2400 mm³ (1490-13500) olarak saptandı (Tablo 4). Hastaların tamamında Rose Bengal testi, Brusella aglütinasyon testi, 2 Merkaptan Etanol ve Coombs'lu aglütinasyon testi serumda pozitif olarak bulundu. Titre 1/80 ile 1/10240 arasında değişmekteydi. Ayrıca nörobrusellozlu beş olguda beyin omurilik sıvısında (BOS) Coombs'lu brusella aglütinasyon testi pozitif bulundu. *Brucella* spp. olguların %27.4'sinde kan kültüründe izole edildi. Brusella menenjitli 5 olgunun 2'sinin BOS kültüründe *Brucella* spp. üremesi oldu. Olguların 32'sine (%52) trimetoprim-sulfametaksazol,

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Olgu sayısı n	%
Cinsiyet		
Kız	23	37.1
Erkek	39	62.9
Çiğ süt/peynir öyküsü	32	51.6
Hayvancılık	14	22.6
Aile öyküsü	20	32.3

Tablo 2. Olguların başvuru yakınmaları

	Olgu sayısı	%
Ateş yüksekliği	55	88.7
Artralji	40	64.5
Halsizlik	12	19.4
Terleme	11	17.7
Kusma	8	12.9
Baş ağrısı	7	11.3
Kilo kaybı	2	3.2
Döküntü	2	3.2

Tablo 3. Fizik muayene bulguları

	Olgu sayısı	%
Ateş yüksekliği	55	88.7
Artrit	18	29.0
Lenfadenopati	16	25.8
Hepatomegali	15	24.2
Splenomegali	11	17.7
Ense sertliği	5	8.1
Döküntü	2	3.2

Tablo 4. Olguların laboratuvar bulguları

	Ortalama±SS	Değişim Aralığı
Lökosit (mm ³)	6020±2400	(1490-13500)
Hemoglobin (g/dl)	11.4±1.5	(8.1-16.2)
Trombosit (mm ³)	259000±99700	(75600-540000)
CRP (mg/dl)	1.74±2.7	(0-12)
ESR (mm/saat)	22.5±20	(2-120)
AST (IU/ml)	30±24	(10-114)
ALT (IU/ml)	36±37	(10-190)
CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı		

rifampisin ve gentamisin, 16'sına (%26) doksisisiklin ve rifampisin, 9'una (%14.5) seftriakson, rifampisin ve gentamisin, 6'sına (%9.6) doksisisiklin ve streptomisin tedavileri verildi. Nörobrusellozlu 5 olguya ve beyin apseli olguya prednizolan tedavisi 4 hafta süre ile verildi. Gentamisin tedavisi 5 gün, streptomisin 2 hafta süre ile verildi, diğer kombine tedavi süresi ortalama 6.1±2.4 hafta (3-16 hafta) idi. Beyin apseli olguya 16 hafta, nörobrusellozlu 5 olguya 12 hafta süre ile tedavi verildi. İlaç yan etkisi olarak iki olguda trimetoprim-sulfametaksazol bağlı ürtikeryal döküntü ve bir olguda doksisisikline bağlı dişlerde boyanma gözlemlendi. Komplikasyon olarak nörobruselloz 5 olguda (%8.1), sakroileit 2 olguda (%3.2) ve beyin apsesi 1 olguda (%1.6) gelişti. Brusella artritli olan 1 olguda femur başında avasküler nekroz, nörobrusellozlu olan 1 olguda ise kalıcı görme kaybı gelişti. İzlemde 3 olguda (%4.8) rölaps gelişti, rölaps gelişen olgular ilk tanıda 3 haftalık tedavi almışlardı. Bu olgulara 6 hafta süre ile kombine tedavi verildi. Mortalite gözlenmedi.

Tartışma

Bruselloz dünyadan tam olarak eradike edilememiş, özellikle ülkemizde keçi ve koyun gibi hayvanlarda yaygın olarak bulunan zoonotik bir enfeksiyondur. Dünyada her yıl 500 bin yeni bruselloz olgusu gelişmekte olup, yapılan çalışmalarda ülkemizdeki insidansı, coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte %1 ile %26.7 arasında bulunmuştur (7-10). Brusella hayvanlardan doğrudan temas yolu ya da enfekte süt ve peynir ile bulaşmaktadır (4,5).

Enfeksiyon Türkiye'de özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde endemik olarak görülür (11). En önemli nedeni çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme ve hayvancılığın yaygın olmasıdır (5). Bizim olgularımızın %51.6'sında çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme öyküsü mevcuttu, %22.6'sının ailesi hayvancılık yapıyordu ve %32.3 olgunun aile bireylerinde de bruselloz öyküsü vardı.

Çocukluk çağı brusellozlu çocuklarda %50'si akut, geri kalanı subakut veya subklinik seyretmektedir (6). Çalışmamızda yakınma süresi %72.5 olguda 1 ay ve altında olup akut bruselloz olarak değerlendirildi. Bruselloz, hafif formdan fatal formlara kadar değişebilen spektrum-

da klinik tablolara neden olabilen sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup klinik belirti ve bulgular çoğunlukla özgün değildir (5,6). En sık yakınmalar ateş yüksekliği, artralji ve terlemedir (6,12). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ateş yüksekliği, artralji, halsizlik ve terleme en sık başvuru yakınmaları idi.

Bakteriyemili vakaların %50'sinde hepatomegali, %25'inde splenomegali saptanır. Özellikle servikal ve aksiller bölge başta olmak üzere lenfadenopatiye sık rastlanır (1). Shaalan ve arkadaşlarının (13) 115 olguluk serilerinde olguların %70'inde artrit saptamışlar. Issa ve arkadaşının (2) 68 vakalık çalışmasında ise artralji %78, ateş %75 ve terleme %60 olarak bildirilmiştir. Vardar ve arkadaşları (6) ise brusellozlu serilerinde %95.2 ateş, %71.4 artrit ya da artralji saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ateş %88.7, artrit ya da artralji %64, hepatomegali %24.2, splenomegali %17.7, lenfadenopati %25.8 olguda saptanmıştır.

Hematolojik değişiklikler brusellozda sık görülmesine karşın tanı koydurucu özellik taşımaz ve genelde tedavi gerektirmezler. Çocukluk çağı brusellozunda anemi, göreceli lenfositoz ile birlikte lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni şeklinde hematolojik bozukluklar görülebilmektedir (1,4). Olgularımızda en sık gözlenen hematolojik bozukluk anemi (%65) idi. Çalışmamızda %12.9 olguda lökopeni, %6.5 olguda lökositoz ve %6.5 olguda trombositopeni saptanmıştır. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da benzer değerler elde edilmiştir.

ESR, CRP ve transaminazlar da tanıda kullanılan özgül olmayan laboratuvar testlerindedir. Bruselloz olgularında akut faz reaktanları genellikle orta derecede artmaktadır (5,12). Çalışmamızda ESR yüksekliği %52, CRP pozitifliği %40.3 ve transaminaz yüksekliği %42 olguda saptandı.

Brusellozda tanı serolojik testlerde pozitiflik saptanması ve/veya kültürde etkenin üretilmesi ile konulmaktadır (5). Serolojik testler tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla tüpte aglütinasyon testi (Wright), lam aglütinasyon testi (Rose-Bengal), kompleman-fiksasyon testi ve ELISA kullanılmaktadır. Ülkemizde en sık Wright testi uygulanmaktadır (3,5). Tek bir titre tanı koydurmakla birlikte, aktif enfeksiyon bulunan hastaların çoğunda 1/160 ve üzerinde saptanmaktadır. Enfeksiyonun erken evrelerinde daha düşük titreler bulunabilir (3,4). Bizim olgularımızda antikor titreleri 1/80-1/10240 arasında değişmekteydi.

Brusellozlu hastalarda etkenin üretilmesi kesin tanı koydurur (1-3). Yapılan değişik çalışmalarda brusellozlu çocuklarda etkenin kan kültüründe üretilmesi oranı %23.5 ile 59.7 arasında değişmektedir (2,13-15). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise kan kültüründe üreme oranı %19 olarak rapor edilmiştir (6). Çalışmamızda kan kültüründe üreme oranı %27.4 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalar ile kıyaslanabilir düzeyde kan kültür pozitifliği saptandı.

Brusellozda santral sinir sistemi tutulumu çocukluk çağında nadirdir (16,17). Bruselloz olgularında nörolojik tutulum erişkinlerde %7'nin üzerinde iken çocukluk yaş grubunda %0.8-1 olarak bildirilmiştir (16). Çalışmamızda 62 olgunun 5'inde (%8.1) nörobruselloz, 1'sinde (%1.6) brusella beyin apsesi saptanmıştır. Çocukluk çağında nörobrusellozun prognozu genellikle iyidir (16). Nörobrusellozlu 4 aylık kız olgumuzda sekel olarak görme kaybı gelişmiş olup diğer nörobrusellozlu 4 olgu ve beyin apseli 1 olgu ise tedavi ile tam olarak düzelmiştir.

Brusella 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 (18,19). Kombine ve uzun süreli uygulanan antibiyoterapinin prognozu olumlu etkilediği ve rölapsları da önlediği bildirilmektedir (6,20). Gottesman ve arkadaşları çalışmalarında rölaps oranını %20 olarak saptamış olup bunların %43'ünün monoterapi aldığını bildirmişlerdir (20). Yine Khuri ve arkadaşları (21) ise 113 olguluk serilerine 6 hafta süre ile ikili kombinasyon (trimetoprim - sulfametaksozol + rifampisin) uygulamışlar, 1-3 hafta içinde yanıt aldıklarını ancak takip ettikleri 4 olguda rölaps olduğunu ve bu olgularda yine aynı tedavi ile yanıt aldıklarını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda %4.8 oranında rölaps saptanmış olup olgular ilk tanılarında kısa süreli (3 hafta) tedavi almışlardı. Bu olgulara 6 hafta süre ile verilen kombine tedaviye yanıt alındı.

Sonuç

Ülkemiz bruselloz açısından endemik bir bölgedir. Klinik bulgularının özgül olması, komplikasyonlarının fazla olması, iş gücü kaybına yol açması ve geniş kitleleri etkileyebilmesi nedeniyle özellikle endemik bölgelerde önleyici çalışmalara ve eğitime önem verilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Young EJ. Brucellosis. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Fifth edition. Philadelphia: 6th ed. WB Saunders Company, 2009, 1678-82.
- Issa H, Jamal M. Brucellosis in Children in South Jordan. East Med Health J 1999; 5: 895-902.
- American Academy of Pediatrics. Brucellosis. In: Pickering LK, editörs. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009: 237-9.
- Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2007, 1214-6.
- Yılmaz K, Bayraktaroğlu Z, Sivaslı E, ve ark. Bruselloz tanılı çocuk hastalarda klinik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Dergisi 2004; 4: 102-6.
- Vardar F, Gökşen D, Kurugül Z, Özkinay F. Bruselloz Tanı ve Sağaltımı. Ege Pediatri Bülteni 2000; 7: 29-32.
- Ceylan E, Irmak H, Buzğan T, ve ark. Van iline bağlı bazı köylerde insan ve hayvan populasyonunda Bruselloz seroprevalansı. Van Tıp Dergisi 2003; 10: 1-5.
- Karabay O, Serin E, Tamer A, ve ark. Bolu ilinin kentsel ve kırsal kesiminde Hepatit B taşıyıcılığı ve Brusella seroprevalansı. Türk J Gastroenterol 2004; 15: 11-3.
- Kose S, Smits HL, Abdoel TH, Ozbel Y. Prevalence of Brucella antibodies in rural and suburban communities in three provinces of Turkey: Need for improved diagnosis and prevention. J Infect 2006; 53: 308-14.
- Kaleli İ, Koçoğlu T, Özen M, Akşit F. Denizli yöresinde bruselloz prevalansı. İnfeksiyon Dergisi 1999; 13: 231-3.
- Söker M, Devecioğlu C, Yaramış A, İpek S, Özbek NM, Tüzün H. Microangiopathic Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia and Acute Renal Failure Associated with Acute Brucellosis. International Pediatrics 2001; 16: 105-8.
- Galanakis E, Bourantis KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. Eur J Pediatr 1996; 155: 1-6.
- Shalan MA, Memish ZA, Mahmoud SA, et al. Brucellosis in children: clinical observations in 115 cases. Int J Infect Dis 2002; 6: 182-6.
- Gur A, Geyik MF, Dikici B, et al. Complication of brucellosis in different age groups: A study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. Yonsei Med J 2003; 44: 33-44.
- 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.
- Martinez-Chamorro E, Munoz A, Esparza J, Munoz MJ, Giangaspro E. Focal cerebral involvement by neurobrucellosis: pathological and MRI findings. Eur J Radiol 2002; 43: 28-30.
- Habeeb YKR, Al-Najdi AKN, Sadek SAH, Al-Onaizi E. Paediatric neurobrucellosis: Case report and literature review. Journal of Infection 1998; 37: 59-62.
- Şimşek S, Göktaş P, Coşkun D. The in vitro effect of some antibiotic combinations including Ofloxacin and Ciprofloxacin against Brucella melitensis. Marmara Medical J 1998; 11: 152-5.
- Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, et al. Quinolones in treatment of human Brucellosis: Comparative Trial of Ofloxacin-Rifampin versus Doxycycline-Rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1831-4.
- Gottesman G, Vanunu D, Mayan MC, et al. Childhood brucellosis in Israel. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 610-5.
- 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: 377-81.