



# Bruselloz Tanılı Çocuklarda Hematolojik Bulgular

## Hematological Findings in Children with Brucellosis

Tuğçe Tural Kara<sup>1</sup>(ID), Ahmet Kan<sup>2</sup>(ID)

<sup>1</sup> Hatay Devlet Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup> Hatay Devlet Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Hatay, Türkiye

**Makale atfı:** Tural Kara T, Kan A. Bruselloz tanılı çocuklarda hematolojik bulgular. J Pediatr Inf 2020;14(3):129-134.

### Öz

**Giriş:** Bruselloz çoklu organ tutulumuna neden olan zoonotik bir enfeksiyondür. Özellikle hayvancılığın yaygın olduğu yerlerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık vücutta tuttuğu bölgeye göre klinik ve laboratuvar bulgulara neden olmaktadır. Çalışmamızda bruselloz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik ve hematolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş ve bruselloz tanısı almış çocuk hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Toplam altı hafta önerilen tedaviyi almış, tedavi bitiminden bir ay sonra kontrol için hastaneye başvurmuş hastalar çalışmaya alınmıştır.

**Bulgular:** Toplam 70 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hematolojik açıdan %45.7 (n= 32) anemi, %12.9 (n= 9) lökopeni, %11.4 (n= 8) lökositoz, %2.9 (n= 2) trombositopeni ve %1.4 (n= 1) pansitopeni saptandı. En az bir seride düşüklük (sitopeni) %52.9 (n= 37) hastada görüldü. Sitopeni olan grupta, sitopeni olmayan gruba kıyasla bakteriyemi, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz yüksekliği (> 40 U/L) anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.02, p= 0.02, p= 0.003). Kan kültüründe 10 (%14.3) hastada *Brucella* spp. izole edildi. Bakteremik grupta anemi, trombositopeni, en az bir sitopeni ve splenomegali bakteriyemik olmayan gruba göre yüksek saptandı (sırasıyla p= 0.038, p= 0.03, p= 0.017, p= 0.004). Tedavi sonrası hemoglobin düzeylerinde anlamlı yükselme olurken (p= 0.001), C-reaktif protein (p= 0.003), sedimentasyon (p= 0.001), alanin aminotransferaz (p< 0.001) ve aspartat aminotransferaz (p< 0.001) değerlerinde de anlamlı düşme oldu. Tedaviden sonraki ilk ayda anemili hastaların %37.5'inde ve lökopenili hastaların %88.9'unda ve trombositopenili hastaların hepsinde tam kan sayımı normal olarak bulundu.

**Sonuç:** Çocuklarda bruselloz hematolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Uygun sürede ve dozda bruselloz tedavisi ile hematolojik bulgularda düzelme elde etmek mümkün olabilir. Bu nedenle anemi, lökopeni, trombositopeni ayırıcı tanısında bruselloz akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, bruselloz, çocuk, lökopeni, trombositopeni

### Abstract

**Objective:** Brucellosis is a zoonotic infection that causes multiple organ involvement. It is an important public health problem especially in areas where animal husbandry is widespread. The disease causes clinical and laboratory findings depending on the region of the body. The aim of this study was to evaluate the clinical and hematological findings of patients with brucellosis.

**Material and Methods:** Pediatric patients admitted to our hospital between October 2017 and October 2019 and diagnosed with brucellosis were analyzed retrospectively. Patients receiving the recommended treatment for a total of six weeks and applying to the hospital due to control one month after the end of treatment were included in the study.

**Results:** A total of 70 pediatric patients were included into the study. Hematologic findings were 145.7% (n= 32) anemia, 12.9% (n= 9) leukopenia, 11.4% (n= 8) leukocytosis, 2.9% (n= 2) thrombocytopenia and 1.4% (n= 1) pancytopenia. Low level in at least one series (cytopenia) was seen in 52.9% (n= 37) of patients. Bacteremia, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase elevation (> 40 U/L) were significantly higher in the group with cytopenia compared to the group without cytopenia (p= 0.02, p= 0.002, p= 0.003, respectively). *Brucella* spp. was isolated in 10 (14.3%) blood cultures. Anemia, thrombocytopenia, at least one cytopenia and splenomegaly were found to be higher in the bacteriemic group than the non-bacteriemic group (p= 0.038, p= 0.03, p= 0.017, p= 0.004, respectively). After brucellosis treatment, hemoglobin levels were significantly increased (p= 0.001), whereas C-reactive protein (p= 0.003), sedimentation (p= 0.001), alanine aminotransferase (p< 0.001) and aspartate aminotransferase (p< 0.001) were significantly decreased. At the first month after treatment, 37.5% of the patients with anemia, 88.9% of the patients with leukopenia and all patients with thrombocytopenia had normal complete blood counts.

**Conclusion:** Brucellosis may cause hematological complications in children. It may be possible to achieve improvement in hematological findings with appropriate time and dose of brucellosis treatment. Therefore, brucellosis should be kept in mind of the differential diagnosis of anemia, leukopenia and thrombocytopenia.

**Keywords:** Anemia, brucellosis, child, leukopenia, thrombocytopenia

### Yazışma Adresi/Correspondence Address

Tuğçe Tural Kara

Hatay Devlet Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,  
Hatay-Türkiye

E-mail: tugcetural@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.12.2019

Kabul Tarihi: 06.04.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 27.11.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.  
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

## Giriş

Bruselloz, enfekte hayvanlardan insanlara doğrudan ya da indirekt yolla temas, enfekte damlacıkların inhalasyonu veya pastörize olmamış süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur (1). Dünyada her yıl 500.000 yeni bruselloz olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgeleri gibi hayvancılığın yaygın olduğu yerlerde önemli bir sağlık sorunudur (2). Tanı karakteristik klinik bulgular eşliğinde serolojik testlere ve/veya kan veya kemik iliği gibi steril bölgelerden alınan kültürlerde bakterinin izolasyonuna dayanmaktadır.

Bruselloz, tanısız güçlüklerle yol açabilecek geniş klinik ve laboratuvar bulgularına sahip multisistemik bir hastalıktır. Neredeyse her organda tutulum yapabilir ve tuttuğu bölge ile ilgili klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Hastalarda genellikle ateş, güçsüzlük, halsizlik ve eklem ağrısı şikayetleri görülür (3,4). Özellikle *Brucella* spp.'nin kemik iliği, dalak gibi retiküloendotelial sisteme olan yönelimi nedeni ile bu organlarda hastalığın tutulumu görülmektedir (5). Bununla beraber laboratuvar bulgularında anormalliklere neden olabilir. Hematolojik açıdan çoğunlukla lökopeni ve hafif anemiye neden olmasına rağmen; nadiren hemofagositoz, hipersplenizm ve kemik iliğinde granülomatöz değişikliklere neden olarak pansitopeni ve trombositopeniye neden olduğu bildirilmiştir (5-7).

Çocuk hastalarda brusellozun hematolojik tutulumu ile kısıtlı veri mevcuttur. Bölgemiz hayvancılığın sıkça yapıldığı ve brusellozun endemik olduğu bir yerdir. Çalışmamız brusellozun hematolojik bulgularını ve tedavinin bu bulgulara etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında başvurmuş ve bruselloz tanısı almış 0-18 yaş çocuk hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Tanıdan itibaren toplam altı hafta önerilen tedaviyi (doksisisiklin + gentamisin veya doksisisiklin + rifampisin veya kotrimoksazol + rifampisin) almış, tedavi bitiminden bir ay sonra kontrol için hastaneye başvurmuş ve laboratuvar incelemeleri yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Altta yatan herhangi bir hastalığı olan hastalar ile kan, kan ürünü veya herhangi bir ilaç tedavisi alanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Klinik bulguları nedeniyle bakılmış serum aglütinasyon testi  $\geq 1/160$  titre olan ve/veya kan kültüründe *Brucella* spp. izole edilen hastalar bruselloz tanılı olarak kabul edilmiştir. Kan kültürleri için otomatik kan kültür cihazı BACTEC 9120 (Becton Dickinson) kan kültür şişeleri kullanılmıştır.

Semptomların süresine göre; sekiz haftadan kısa süreli olanlar akut bruselloz, 8-52 hafta arası subakut bruselloz, bir

yılın üzerinde olan hastalar kronik bruselloz olarak değerlendirilmiştir (8). Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, geliş yaşı, şikayetlerinin başlama süresi, bulaş yönünden risk faktörleri, yaşadığı yer, pastörize olmamış süt ve süt ürünleri tüketip tüketmediği, ailesinde bruselloz öyküsü olup olmadığı, ailenin hayvancılıkla uğraşıp uğraşmadığı gibi demografik ve klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, başvuru anındaki ve tedavi bitiminden bir ay sonraki tam kan sayısı, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon düzeyi, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, Brusella aglütinasyon testi, kan kültüründe üreme olması ve relaps olup olmasına ait veriler elde edilmiştir.

Anemi, aynı cinsiyet ve yaştaki sağlıklı bir popülasyon için 2 standart sapma (SD) veya ortalamanın altında bir hemoglobin konsantrasyonu olarak tanımlanır. Yaşa göre hemoglobin düzeyi alt sınırı; ilk üç yaşta 11 g/dL, 4-6 yaş arasında 11.7 g/dL, 7-10 yaş arasında 12 g/dL, 11-14 yaş arasında kızlar için 12.3 g/dL ve erkekler için 12.6 g/dL, 15-18 yaş arası kızlar için 11.5 g/dL ve erkekler için 13.7 g/dL anemi olarak kabul edilmiştir (9-11). Lökopeni tanımı için yaşa göre lökosit sayısının alt sınırı; 1 ay-1 yaş arasında 5000/mm<sup>3</sup>, 1-10 yaş arasında 6000/mm<sup>3</sup>, 10 yaş ve üstünde 4500/mm<sup>3</sup> olarak kabul edilmiştir (12). Lökosit sayısının mm<sup>3</sup>'te 10.000'in üzerinde olması lökositoz olarak tanımlanmıştır. Trombositopeni trombosit sayısının mm<sup>3</sup>'te 150.000'in altında olması, trombositoz ise mm<sup>3</sup>'te 450.000'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Sitopeni hemoglobin, lökosit veya trombosit düzeylerinden birinde düşüklük, bisitopeni iki seride birden düşüklük, pansitopeni ise her üç seride düşüklük olarak tanımlanmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Brusellozun potansiyel risk faktörleri ile sitopeni prevalansı (pansitopeni, bisitopeni ve lökopeni) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki-kare testi, Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak tek değişkenli analizler yapılmıştır. Hastaların başvuru anındaki ve tedavi bitiminden bir ay sonraki laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında Paired sample t test kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 70 çocuk hasta dahil edildi. Bunların %51.4'ü erkekti. Ortalama yaş 120.76 ± 60.07 aydı. Hastaların %45.7'si kırsal alanda yaşamaktaydı, %82.9'unda pastörize olmamış süt ve süt ürünü tüketimi hikayesi mevcuttu. Hastaların %31.4'ünün ailesi hayvancılıkla uğraşmaktaydı ve yarısının ailesinde daha önce geçirilmiş bruselloz hikayesi vardı. Semptomların süresine göre %50 akut bruselloz, %44.3 subakut bruselloz ve %5.7 kronik bruselloz tanısı almıştı. Hastalar en sık eklem ağrısı (%74.3), ateş (%72.9), halsizlik (%71.4), iştahsızlık (%67.1) ve karın ağrısı (%47.1) şikayeti ile başvurmuştu. Fizik muayenede %7.1 (n= 5) ateş, %10 (n= 7) artritis, %5.7 (n= 4)

hepatomegali, %5.7 (n= 4) splenomegali, %11.4 (n= 8) lenfadenopati saptandı. Hastaların tümünde Brusella aglütinasyon testi 1/160 ve üstüydü, 52 (%74.3) hastada Brusella aglütinasyon testi  $\geq$  1/640 olarak saptandı. Hastalara ait demografik ve klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hematolojik bulgulara bakıldığında; 32 (%45.7) hastada anemi, 9 (%12.9) hastada lökopeni, 8 (%11.4) hastada lökositoz, 2 (%2.9) hastada trombositopeni ve 1 (%1.4) hastada pansitopeni saptandı. En az bir seride düşüklük (sitopeni) olan 37 (%52.9) hastanın, 32'sinde yalnızca bir seride düşüklük,

dördünde bisitopeni ve birinde pansitopeni geliştiği görüldü. Sitopeni gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında gruplar arasında demografik ve klinik özellikler arasında fark saptanmamışken; sitopeni olan grupta kan kültürü pozitifliği (p= 0.02), ALT değerinin > 40 U/L olması (p= 0.02) ve AST değerinin > 40 U/L olması (p= 0.003) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Sitopeni varlığına göre grupların karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Kan kültürü 12 (%17.1) hastada alınmamıştı. Kan kültürü alınan 48 (%68.6) hastada üreme saptanmadı ve 10 (%14.3)

**Tablo 1.** Bruselloz tanılı çocuk hastalara ait demografik ve klinik bulgular

	n (%)	Semptomlar	n (%)
Hasta sayısı	70	Eklem ağrısı	52 (74.3)
Erkek	36 (51.4)	Ateş	51 (72.9)
Yaş (ortalama $\pm$ SD), ay	120.76 $\pm$ 60.07	Halsizlik	50 (71.4)
$\geq$ 5 yaş	57 (81.4)	İştahsızlık	47 (67.1)
5-1 yaş	12 (17.1)	Karın ağrısı	33 (47.1)
< 1 yaş	1 (1.4)	Kas ağrısı	32 (45.7)
Kırsal alanda yaşama	32 (45.7)	Terleme	30 (42.9)
Pastörize olmamış süt, süt ürünü tüketimi	58 (82.9)	Kilo kaybı	26 (37.1)
Hayvancılık	22 (31.4)	Bel ağrısı	25 (35.7)
Ailede bruselloz öyküsü	35 (50)	Eklemde şişlik	15 (21.4)
Semptom süresi (ortalama $\pm$ SD), gün	91.89 $\pm$ 137.47		
Akut bruselloz	35 (50)		
Subakut bruselloz	31 (44.3)		
Kronik bruselloz	4 (5.7)		

**Tablo 2.** Sitopeni varlığına göre grupların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırması

	Sitopeni olan (n= 37) (%)	Sitopeni olmayan (n= 33) (%)	p
Cinsiyet (erkek)	16 (43.2)	20 (60.6)	0.16
Kırsal alanda yaşama	20 (54.1)	12 (36.4)	0.15
Çiğ süt tüketimi	32 (86.5)	26 (79.8)	0.53
Hayvancılık yapma	13 (35.1)	9 (27.3)	0.61
Ailede bruselloz hikayesi	18 (48.6)	17 (51.5)	1
Akut bruselloz	20 (54.1)	15 (45.5)	0.63
Subakut bruselloz	15 (40.5)	16 (48.5)	
Kronik bruselloz	2 (5.4)	2 (6)	
Ateş	28 (75.7)	23 (69.7)	0.60
Kan kültüründe üreme	9 (24.3)	1 (3)	<b>0.02</b>
ALT > 40 U/L	12 (32.4)	3 (9.1)	<b>0.02</b>
AST > 40 U/L	15 (40.5)	3 (9.1)	<b>0.003</b>
Agglutinasyon $\geq$ 1:640	29 (78.4)	23 (69.7)	0.43
Relaps	1 (2.7)	4 (12.1)	0.18

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

**Tablo 3.** Kan kültürü pozitifliğine göre grupların karşılaştırılması

	Bakteremi olan (n= 10) (%)	Bakteremi olmayan (n= 48) (%)	p
Splenomegali	3 (30)	0 (0)	<b>0.004</b>
Hepatomegali	1 (10)	3 (6.3)	0.54
Anemi	8 (80)	20 (41.7)	<b>0.038</b>
Lökopeni	3 (30)	5 (10.4)	0.13
Trombositopeni	2 (20)	0 (0)	<b>0.03</b>
En az bir sitopeni	9 (90)	23 (47.9)	<b>0.017</b>
ALT (> 40 U/L)	3 (30)	11 (22.9)	0.69
AST (> 40U/L)	4 (40)	13 (27.1)	0.46

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

**Tablo 4.** Hastaların başvuru anında ve tedavi bitiminden bir ay sonra bakılan laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Başvuru anı (n= 70) Ortalama ± SD	Tedavi sonrası (n= 70) Ortalama ± SD	p
Hemoglobin (g/dL)	12.3 ± 1.5	12.7 ± 1.2	<b>0.001</b>
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	7435.6 ± 2331.3	7077.1 ± 2031.7	0.27
Lenfosit (/mm <sup>3</sup> )	3326.0 ± 1564.5	3242.9 ± 1400.2	0.56
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	3471.7 ± 1825.9	3038.6 ± 1502.1	0.12
Monosit (/mm <sup>3</sup> )	639.1 ± 917.2	507.1 ± 178.0	0.24
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	300762.9 ± 88827.6	316571.4 ± 74203.9	0.05
C-reaktif protein (mg/L)	8.3 ± 13.9	2.9 ± 6.6	<b>0.003</b>
Sedimentasyon (mm/saat)	22.0 ± 30.9	9.2 ± 8.8	<b>0.001</b>
ALT (U/L)	33.4 ± 38.8	13.8 ± 8.1	<b>&lt; 0.001</b>
AST (U/L)	39.0 ± 35.3	22.1 ± 8.4	<b>&lt; 0.001</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

hastada *Brucella* spp. izole edildi. Kan kültürü alınan 58 hasta anemi, lökopeni ve trombositopeni sıklığına göre karşılaştırıldığında; bakteremik grupta anemi, trombositopeni ve en az bir sitopeni görülme sıklığı bakteremik olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p= 0.038, p= 0.03, p= 0.017). Kan kültüründe üreme olan hastalar ile üreme olmayanlar arasında lökopeni görüme sıklığında herhangi bir fark bulunmadı. Splenomegali de bakteremik grupta daha sık görüldü (p= 0.004). AST ve ALT değerlerindeki yükselme (AST > 40 U/L ve ALT > 40 U/L) açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Tablo 3'te kültür pozitifliğine göre grupların karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tedavi bitiminden bir ay sonra başvuran 70 hasta mevcuttu. Bu hastalar altı haftalık bruselloz tedavisi süresince herhangi bir kan, kan ürünü veya ilaç tedavisi almamıştı. Hastalarda tedavi sonrası hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme (p= 0.001), CRP (p= 0.003), sedimentasyon (p= 0.001), ALT (p< 0.001) ve AST (p< 0.001) değerlerinde de anlamlı düşme saptandı. Ayrıca anemisi olan %37.5 (12/32) hastanın hemoglobin düzeyinin normal aralığa geldiği gö-

rüldü. Lökopeni (8/9) ve trombositopeni (2/2) saptanan hastaların büyük çoğunluğunun normal beyaz küre ve trombosit sayısına ulaştığı saptandı. Hastaların başvuruda ve tedavisi sonrası birinci ayda bakılan laboratuvar parametreleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

### Tartışma

Bruselloz, hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı yerlerde önemli bir sorundur. Çocuklarda hastalığın seroprevalansına ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, dünyada özellikle endemik bölgelerde tüm bruselloz olgularının %20-30'unu çocuklar oluşturmaktadır (13). Türkiye'de yılda yaklaşık 15.000 yeni olgu görülmekte ve çocuk hastalar tüm olguların %20-25'ini oluşturmaktadır (14). Biz de hayvancılığın yaygın olduğu bölgede bruselloz tanılı çocuk hastaların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirdik.

Brusellozda pastörize edilmemiş süt, süt ürünleri tüketimi ve enfekte hayvanlarla temas ana kaynak oluşturmaktadır (1). Gül ve arkadaşlarının 1110 bruselloz tanılı çocuk hastayı incelediği çalışmasında; hasta ailelerinin %30.2'si hayvancılıkla uğraşmaktaydı ve bunların %73.2'si kendi peynirini üretmek-

teydi. Ailelerin sadece %35.1'i peynir üretmeden önce sütü kaynattığı, geri kalanı ise sütü kullanmadan önce yalnızca hafif ısıttıklarını bildirilmişti (15). Çalışmamızda olguların %45.7'si kırsal alanda yaşamaktaydı ve %31.4'ünün ailesi hayvancılıkla uğraşmaktaydı. Ayrıca literatüre benzer olarak büyük çoğunluğu (%82.9) pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketmekteydi.

Hastalık genellikle erkeklerde ve okul çağındaki çocuklarda görülmektedir. Bunun nedeni erkeklerin hayvanlarla ve riskli yiyeceklerle kızlara göre daha fazla temasının olmasıdır (16-19). Çalışmamızda erkekler daha fazla sayıdaydı (%54.1) ve olguların büyük kısmı (%82.4) beş yaşından büyük çocuklardı. Bir yaşından küçük yalnızca bir hasta vardı. Bu dört aylık kız hasta yalnızca anne sütü almaktaydı fakat annesinde taze peynir yeme öyküsü mevcuttu.

Bruselloz çoklu organ tutulumuna neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Hematolojik açıdan hafif anemi, lökopeni, trombositopeni ve nadiren pansitopeniye neden olabilir (5,20-23). Literatürde bruselloz tanılı çocuklardaki hematolojik bulgularla ilgili yapılmış çalışmalar vardır (6,7,20-22). Ancak bruselloz tedavisinin hematolojik bulgular üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların tanı anında ve altı haftalık tedaviden bir ay sonra laboratuvar bulgularını karşılaştırarak tedavinin hematolojik bulgulara etkisini değerlendirmeye çalıştık.

Literatürde bruselloz tanılı çocuk olgularda en sık hematolojik bulgu %20 ila %50 sıklığında anemi olarak bildirilmiştir (6, 24,25). Karaman ve arkadaşlarının 622 bruselloz tanılı çocuk hastayı incelediği çalışmada en sık anemi (%28,6), trombositopeni (%16) ve lökopeni (%13.9) bulunmuştur (20). Anemi gelişmesinden, enfeksiyona ikincil demir metabolizmasındaki değişiklik, hipersplenizm, kanama, kemik iliğinde baskılanma ve otoimmün hemoliz sorumlu tutulmaktadır (21). Justman ve arkadaşlarının 511 bruselloz tanılı çocuk hastayı içeren çalışmada anemi literatür verilerine göre daha düşük (%13.3) bulunmuştur. Ancak yazarlar düşük anemi oranlarını, bruselloz ile ilgili olmayan anemi olgularını en aza indirmek için; hemogloblin eşik düzeyini 10 mg/dL olarak kabul etmelerine bağlamışlardır. Diğer hematolojik bulgular olarak lökopeni (%28.3), trombositopeni (%14.5) ve pansitopeni (%1.8) saptamışlardır (5).

Brusellozda trombositopeninin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hipersplenizm, septisemiye bağlı kemik iliği baskılanması, hemofagositoz ve trombositlerin periferik immün yıkımı dahil olmak üzere birçok faktörün etken olduğu düşünülmektedir (26). Aypak ve arkadaşları 69 bruselloz tanılı çocuk hastayı incelemiş ve en sık (%15.9) hematolojik bulgunun trombositopeni olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca trombositoz (%7.3), lökopeni (%5.8), anemi (%4.3), bisitopeni (%4.3) görüldüğü bildirilmişken hiçbir hastada pansitopeni

gözlenmemiştir. Bu hastalardan bakteremik olanlarda, bakteriyemik olmayanlara kıyasla trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Bu nedenle yazarlar izole trombositopeninin ayırıcı tanısında mutlaka bruselloz düşülmesi gerektiğini vurgulamıştır (22). Çalışmamızda bakteriyemik hastalarda splenomegali, anemi, trombositopeni ve en az bir sitopeni sıklığının yüksek saptanmasının; enfeksiyona ikincil splenomegali ve hipersplenizme bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde hematolojik komplikasyonların özellikle kan kültürü pozitifliği olan hastalar ile akut bruselloz olgularında subakut ve kronik bruselloza göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda sitopeni varlığına göre gruplar karşılaştırıldığında; baktereminin sitopeni gelişiminde önemli bir faktör olabileceği desteklenmektedir. Benzer şekilde Justman ve arkadaşlarının 511 bruselloz tanılı çocuğu incelediği çalışmada büyük yaş, ateş, kan kültüründe *Brucella* spp. pozitifliği, aglutinasyon testinin  $\geq 1:640$  olması sitopeni ile ilişkili bulunmuştur (5). Ancak biz sitopeni mevcut olan grup ile olmayan grubu karşılaştırdığımızda bakteremi, ALT ve AST yükseklği dışında diğer faktörler açısından fark saptamadık.

Pansitopeni gelişiminden hipersplenizm, kemik iliğindeki granüloamatöz lezyonlar, hemofagositoz, otoimmün süreç ve septisemi nedeniyle kemik iliği baskılanması sorumlu tutulmaktadır (24). Bruselloz tanılı 54 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %14.8 pansitopeni saptanmıştır. Tüm hastalarda pansitopeni geçici olup uygun antibiyotik tedavisinden sonra düzelmiştir (27). Çitak ve arkadaşlarının 146 bruselloz tanılı çocuk hastayı incelediği çalışmada 9 hastada pansitopeni saptanmıştır. Bruselloz tedavisi tamamlandıktan sonra bir hasta hariç hastaların kan değerleri normal aralığa gelmiştir. Tedaviye yanıt vermeyen bu hastaya allojenik kemik iliği nakli yapılmıştır. Yazarlar uygun antimikrobiyal tedavinin brusellozun klinik ve hematolojik bulgularını iyileştirdiğini bildirilmiştir (23).

Brusellozda karaciğer tutulumuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde hafif ila orta derecede yükseklik saptanabilir (13, 28). Ayrıca CRP ve sedimentasyon değerindeki yüksekliğin yaygın görülen laboratuvar anormallikleri olduğu bildirilmiştir (7,29). Çalışmamızda bruselloz tedavisi sonrası CRP, sedimentasyon, AST ve ALT değerlerinde düşme saptanırken, hemogloblin düzeyinde de yükselme tespit ettik. Herhangi bir kan, kan ürünü ve bruselloz tedavisi dışında ilaç kullanmadan hemogloblin düzeylerinde yükselme olmasını, enfeksiyonun kontrol altına alınmasına bağlı kemik iliği baskılanmasının ve hipersplenizmin gerilemesine ikincil olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; bruselloz çocuk hastalarda hematolojik bulgulara neden olabilir. Sitopeni gelişiminde önemli faktör kan kültüründe üreme olmasıdır. Ayrıca bakteremik hastalarda bakteremik olmayan hastalara kıyasla hematolojik komplikasyonlar daha sık görülebilir. Ancak uygun sürede ve dozda bru-



selloz tedavisi ile bulgulara düzelmeye elde etmek mümkün olabilir. Bu nedenle sitopeni ayırıcı tanısında bruselloz akıldan tutulmalıdır.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 03 Tarih: 08.08.2019).

**Hasta Onamı:** Çalışma geriye dönük olduğundan hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - TTK; Tasarım - TTK; Denetleme - TTK; Kaynaklar - TTK, AK; Veri toplanması ve/veya işleme - TTK, AK; Analiz ve/veya Yorum - TTK, AK; Literatür Taraması - TTK, AK; Yazıyı Yazan - TTK; Eleştirel İnceleme - TTK, AK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

- Logan LK, Jacobs NM, McAuley JB, Weinstein RA, Anderson EJ. A multi-center retrospective study of childhood brucellosis in Chicago, Illinois from 1986 to 2008. *Int J Infect Dis* 2011;15:812-7. [CrossRef]
- Abuhandan M, Güzel B, Çakmak A, Çiçek A. Çocuklarda bruselloz: 82 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2012;6:74-8. [CrossRef]
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352:2325-36. [CrossRef]
- Apa H, Devrim I, Memur S, Günay I, Gülfidan G, Celegen M, et al. Factors affecting *Brucella* spp. blood cultures positivity in children. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013;13:176-80. [CrossRef]
- Justman N, Fruchtman Y, Greenberg D, Ben-Shimol S. Hematologic manifestations of brucellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:586-91. [CrossRef]
- El-Koumi MA, Afify M, Al-Zahrani SH. A prospective study of brucellosis in children: relative frequency of pancytopenia. *Iran J Pediatr* 2014;24:155-60. [CrossRef]
- Okur M, Erbey F, Kaya A, Doğan M, Acar MN, et al. Retrospective clinical and laboratory evaluation of children with brucellosis. *Pediatr Int* 2012;54:215-8. [CrossRef]
- Gotuzzo E, Carrillo C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004:1717-24. [CrossRef]
- Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin S, Nathan D, Fisher D, Ginsburg D, Look TA, Lux S. (eds). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 2015:293. [CrossRef]
- Cembrowski GS, Chan J, Cheng C. NHANES 1999-2000 data used to create comprehensive health-associated race-, sex- and age-stratified pediatric reference intervals for the Coulter MAXM. *Laboratory Hematology* 2004;10:245. [CrossRef]
- Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50. [CrossRef]
- Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009:455-66. [CrossRef]
- Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Can-Uluğ 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]
- Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey -- an overview. *Int J Infect Dis* 2012;16:228-35. [CrossRef]
- Gül S, Satılmış OK, Ozturk B, Gökçe Mİ, Kuscı F. Seroprevalence of brucellosis among children in the Middle Anatolia Region of Turkey. *J Health Popul Nutr* 2014;32:577-9. [CrossRef]
- Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, Farmakakis Th, Kostaki M, Tsapra H, et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J Infect* 2002;44:257-62. [CrossRef]
- Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Labacevski N, Petrovski M. Childhood brucellosis: review of 317 cases. *Asian Pac J Trop Med* 2015;8:1027-32. [CrossRef]
- Sasan MS, Nateghi M, Bonyadi B, Aelami MH. Clinical features and long term prognosis of childhood brucellosis in northeast Iran. *Iran J Pediatr* 2012;22:319-25. [CrossRef]
- 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]
- Karaman K, Akbayram S, Bayhan Gİ, Doğan M, Parlak M, Akbayram HT, et al. Hematologic findings in children with brucellosis: experiences of 622 patients in Eastern Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:463-6. [CrossRef]
- Al-Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993;21:23-6. [CrossRef]
- Aypak A, Aypak C, Bayram Y. Hematological findings in children with brucellosis. *Pediatr Int* 2015;57:1108-11. [CrossRef]
- Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years experience of an anatolian center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:137-40. [CrossRef]
- Yoldas T, Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Sayli TR, et al. Clinical and laboratory findings of 97 pediatric brucellosis patients in central Turkey. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;112:1682-4. [CrossRef]
- Fanni F, Shahbaznejad L, Pourakbari B, Mahmoudi S, Mamishi S. Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre. *J Health Popul Nut* 2013;31:218-22. [CrossRef]
- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sanchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:195-211. [CrossRef]
- Karakukcu M, Patiroglu T, Ozdemir MA, Gunes T, Gumus H, Karakukcu C. Pancytopenia, a rare hematologic manifestation of brucellosis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:803-6. [CrossRef]
- Parlak M, Akbayram S, Doğan M, Tuncer O, Bayram Y, Ceylan N, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey. *Pediatr Int* 2015;57:586-9. [CrossRef]
- Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:469-78. [CrossRef]