

Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in an Adolescent Case: Is the Brucella or Coronavirus the Primary Cause?

Adolesan Bir Olguda Sekonder Hemofagositik Lenfohistiositoz: Primer Neden Brusella mı? Coronavirus mu?

Yasin Bulut¹, Özgür Cartı², Fulya Yıldırım¹, Mediha Akcan², Yusuf Ziya Aral²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Abstract

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is clinically characterized by fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, and coagulopathy and is histologically characterized by excessive proliferation and activation of histiocytes or macrophages. It occurs with systemic infections, immunodeficiency, and underlying malignancies. Brucellosis is one of the rare causes of hemophagocytosis. Here, we report the case of a 15-year-old male with pancytopenia due to hemophagocytosis during the course of brucellosis that responded favorably to therapy. Although rare, concomitant coronavirus infection and hemophagocytosis should be considered as a possible cause of pancytopenia in patients with brucellosis, particularly in regions where brucellosis is frequently encountered. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 28-32*)

Keywords: Adolescent, brucellosis, coronavirus, pancytopenia, hemophagocytosis

Öz

Hemofagositik lenfohistiositoz klinik olarak ateş, akciğer ve dalak boyutlarında artış, pansitopeni ve pıhtılaşma bozuklukları; histolojik olarak da histiyosit ya da makrofajların artmış proliferasyon ve aktivasyonları ile karakterizedir. Sistemik enfeksiyonlar, immun yetmezlikler ve altta yatan malignitelerle birlikte olabilir. Brusella enfeksiyonları, hemofagositozun nadir nedenlerinden biridir. Brusellozun sık görüldüğü ülkelerde pansitopenisi olan hastalarda hemofagositozu hatırlatmak amacı ile enfeksiyon seyri sırasında hemofagositoza bağlı pansitopenisi olan, eşzamanlı koronavirüs tespit edilen, uygun tedavi sonrası iyileşen 15 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 28-32*)

Anahtar kelimeler: Adölesan, bruselloz, koronavirüs, pansitopeni, hemofagositoz

Received/Geliş Tarihi:
13.03.2014

Accepted/Kabul Tarihi:
04.07.2014

Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi:
19.06.2015

Correspondence
Address

Yazışma Adresi:

Yasin Bulut
Phone: +90 256 214 20 40
E-mail:
drybulut@gmail.com

This study was presented at
the 8th Aegean Pediatrics and
4th Paediatric Nursing
Congress, 10-13 Haziran
2014.

Bu çalışma, 8. Ege Pediatri ve
4. Ege Pediatri Hemşireliği
Kongresi'nde sunulmuştur,
10-13 Haziran 2014.

©Copyright 2016 by Pediatric
Infectious Diseases Society -
Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2016
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Derneği - Makale
metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.
DOI:10.5152/ced.2015.1731

Giriş

Bruselloz özellikle Akdeniz çevresindeki ülkelerde endemik olan, dünyada hayvanlardan insanlara bulaştığı bilinen en yaygın hastalıktır. Enfekte hayvanlardan insanlara doğrudan temas, süt ve süt ürünlerinin taze olarak tüketilmesi ve/veya enfekte damlacıkların inhalasyonu ile bulaşabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1).

Ülkemizde özellikle *Brucella abortus* ve *Brucella mellitensis*'e bağlı bruselloz olgularıyla sık karşılaşılmaktadır. Oldukça geniş bir klinik spektruma sahip olan bruselloz olgularında spesifik olmayan hematolojik anormalliklere rastla-

nılmaktadır (2). Brusella enfeksiyonları sırasında kemik iliği ve dalak tutulumu sonucunda periferik kan elemanlarında azalma görülmektedir, hafif anemi ve lökopeni sık rastlanılan bulgular iken, pansitopeni oldukça nadir görülmektedir (3-5).

Sekonder hemofagositik lenfohistiositoz (HLH) pansitopeni ile karakterize genellikle viral, bakteriyel ve protozoal hastalıklara bağlı gelişebilen bir klinik durumdur, *Brucella* türü bakteriler de bu tabloya yol açabilmektedir.

Bu makalede burun akıntısı, ishal, kusma, halsizlik ve ateş gibi nonspesifik yakınmalarla başvuran, pansitopeni ve sekonder hemofagositozu saptanan ve eşzamanlı nasal sürüntüsünde



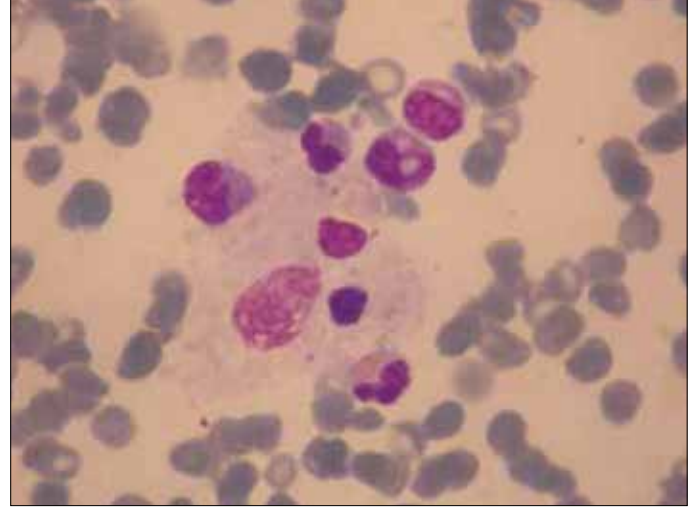
human coronavirüs NL63 (HCOV-NL63) tespit edilen brusellozlu bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

On beş yaş erkek olgu ateş, ishal, kusma yakınması ile başvurdu. Öyküsünde; 3 hafta önce burun akıntısı, kusma, ishal ve ateş yakınmasının başladığı, ishal ve kusmanın bir hafta sürdüğü bu dönemde başvurdukları doktor tarafından sefdinir ve parasetamol verildiği, ateşinin devam etmesi üzerine hastanemize yönlendirildiği ifade edildi. Özgeçmişinde; pediatrik kardiyoloji tarafından opere subaortik stenoz ve 1. derece aort yetmezliği tanısıyla takipli imiş. Soygeçmişinde; aynı dönemde annede gribal enfeksiyon olduğu ve mandıradan köy peyniri tükettikleri belirtildi.

Fizik muayenesinde; ağırlık ve boy 50-75 persentilde, vücut sıcaklığı 39,5°C, genel durumu iyi, bilinç açık, anksiyete hali mevcut, orofarenks hiperemik, burunda seröz akıntı mevcut, boyun solda ön-üstte 1,5 x 1 cm boyutunda mobil lenfadenomegali mevcut. KN: 78/dk, mezokardiak odakta 2/6 pansistolik üfürüm duyulmakta, karaciğer non-palpabl, dalak 3 cm palpabl, traube kapalı idi.

Laboratuvar incelemelerinde; hemogloblin: 8,9 g/dL, MCV: 69 fL, lökosit: 3450/mm³ (Absolü nötrofil sayısı: 760/mm³), trombosit: 78.000/mm³, sedimentasyon: 37 mm/saat, CRP: 46 mg/dL, AST: 122 U/L ALT: 83 U/L, LDH: 572 U/L (120-330 IU/L), ferritin: 865 ng/mL (7-140 ng/mL), trigliserit: 247 mg/dL (36-138 mg/dL), ateşli dönemde bakılan idrar incelemesinde: proteinüri ve mikroskopik hematüri mevcut. Üre-kreatinin normal sınırlarda. Periferik yaymada; eritrositlerde hipokromi, anisositoz, mikrositoz, kalem hücreler mevcut. Her alanda 6-7 adet trombosit mevcut. Lökosit dağılımı ise; %66 lenfosit, %15 reaktif lenfosit, %5 monosit, %12 PNL, %5 monosit, %1 eosinofil, %1 çomak şeklinde idi. Olguda 7 günden fazla süren 38,5°C' in üzerindeki ateş yüksekliği, splenomegali, pansitopeni olması üzerine maligniteyi dışlamak ve etiyojolojiyi aydınlatmak amacıyla kemik iliği aspirasyonu uygulandı. Kemik iliği incelemesinde blastik karakterde atipik hücre, depo hücresi ve leishmania açısından amastigot saptanmazken, hemofagositoz saptandı (Resim 1). Yedi günden uzun süren yüksek ateş, splenomegali, pansitopeni, trigliserit, LDH ve ferritin yüksekliği bulunan ayrıca kemik iliğinde hemofagositoz saptanan olguya hemofagositik lenfohistiositoz tanısı konuldu. HLH etiyojisine yönelik yapılan incelemelerde; brusella aglütinasyonu 1/640 pozitif bulundu, kemik iliği ve kan kültürlerinde *B. abortus* üremesi oldu. Hastada mevcut olan viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeni ve HLH etiyojisi açısından alınan nazofaringeal sürüntü polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışmasında Human coronavirüs NL63 tespit edildi. Kemik iliği kültüründe *B. abortus* üremesi nedeniyle



Resim 1. Bir histiosit tarafından hemofagositoz gösteren kemik iliği yayması (Giemsa boyası, 1000 x)

bruselloza sekonder hemofagositik lenfohistiositoz tanısı konularak doksisisiklin, rifampisin ve gentamisin tedavisi başlandı. Gentamisin parenteral yedi gün, doksisisiklin ve rifampisin oral 6 hafta kullanıldı. Tedavinin birinci ayında yapılan değerlendirmede pansitopeni tablosu tamamen düzeldi, brusella serolojisi 1/640'tan 1/40'a geriledi.

Literatürde bruselloz, coronavirüs birlikteliği olan başka olgu olmaması, brusellozun çok nadir görülen bir klinik şekli olan sekonder hemofagositik lenfohistiositoz ile başvurusu ve bruselloz tedavisiyle hemofagositoz tablosunda düzelmesi nedeniyle sunulmuştur.

Tartışma

Tüm sistemleri etkileyen brusellozda, hematolojik değişikliklere sık rastlanır. Kemik iliği ve dalak sıklıkla etkilenir. Hafif anemi ve lökopeni sıklıkla görülebilmekte iken pansitopeni brusellozun nadir bir komplikasyonudur. Değişik serilerde sıklığı %3-21 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (6, 7). *Brucella* organizmaları fakültatif intrasellüler patojenler olup, konağın fagositik hücreleri içerisinde çoğalırlar. Pansitopeni etiyojenezinde hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon, hemofagositoz, kemik iliği supresyonu ve trombositlerdeki destrüksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (7).

Hemofagositik lenfohistiositoz ilk kez 1939 yılında Scott ve Robb-Smith (8) tarafından tarif edilmiştir. HLH sitotoksik T-lenfosit ve natural killer hücrelerinin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali, bisitopeni, hipertrigliseritemi, hiperferritinemi, karaciğer fonksiyon testlerinde ve LDH değerinde yükseklik ile karakterize bir klinik tablodur (Tablo 1) (9). HLH primer (genetik) ve sekonder (kazanılmış) olmak üzere iki farklı gruba ayrılır. Tüm yaş

Tablo 1. Hemofagositik Lenfohistiositoz tanı kriterleri (13)

1. Ailevi hastalık/bilinen genetik defekt
2. Klinik ve laboratuvar tanı kriterleri (Sekiz kriterden beşinin olması)*
Ateş (>7 gün, >38,5°C)
Splenomegali
Sitopeni (en az 2 hücre serisi)
o Hemoglobin <9 g/dL (4 haftanın altında 12 g/dL)
o Trombositler <100 x 10 ⁹ /L
o Nötrofiller <1 x 10 ⁹ /L
Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
o Açlık trigliseridi >3 mmol/L
o Fibrinojen <1,5 g/L
Ferritin >500 µg/L
sCD25 >2400 U/mL
NK hücre aktivitesinin azalması veya hiç olmaması
Kemik iliği, beyin omurilik sıvısı veya lenf nodlarında hemofagositoz
*Serebral bulguların varlığı, transaminaz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz artışı destekleyici bulgulardır.

gruplarında ortaya çıkabilir. Viral, bakteriyel, protozoal, mantar ve paraziter enfeksiyonların yanı sıra malignite, radikal stres, metabolik hastalıklar, immun yetmezlik ve kolajen doku hastalarına bağlı da HLH gelişebilir (9).

Türkiye’de hastaneye yatan çocuklarda kazanılmış HLH insidansı %0,052 bulunmuştur (10). Ülkemizde kazanılmış HLH’a neden olan enfeksiyöz etkenleri araştıran çok merkezli bir çalışmada sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-barr virüs (EBV) ilk sıralarda saptanmıştır (11). Kusma, ishal ve burun akıntısı gibi nonspesifik yakınmalarla başvuran olgumuzda saptanan HLH’a neden olan durum bruselloz olup eşzamanlı olarak nasal sürüntüde PZR ile HCoV-NL63 saptanması ilginçtir.

Brusellozda bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya konstipasyon gibi gastrointestinal sistem yakınmaları olguların yaklaşık %70’inde vardır (12). Patolojik lezyon, peyer plaklarının inflamasyonu ile birlikte intestinal mukozanın hiperemisidir. Bruselloza bağlı gastrointestinal kanama da görülebilir. Böbrek tutulumu olduğu zaman, idrar dansitesi düşebilir. Proteinüri belirginleşir, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendirler görülebilir (13). Olgumuzun başlangıç yakınmaları da benzer şekilde kusma, ishal olmuştur ve ateşli dönemde idrar incelemesinde mikroskopik hematüri ve proteinüri saptanmıştır.

Adana’dan bildirilen 65 bruselloz olgusunun incelendiği bir tez çalışmasında olguların yakınmalarının başlaması ile bruselloz tanısı almaları arasındaki süre üç gün ile 150 gün (ortalama tanı süresi 21 gün) olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada en sık rastlanan fizik muayene bulgusu %20 olguda hepatosplenomegali iken olguların %13’ünde

sadece hepatomegali, %9’unda splenomegali, %12’sinde ise lenfadenopati saptanmıştır (14).

Olgumuzda ise bu süre benzer şekilde 21 gün idi, muayenesinde splenomegali ve lenfadenomegali tespit edilmesine rağmen hepatomegalisi yoktu. Yine aynı çalışmada transaminaz değeri olguların %37’sinde yüksek saptanmıştır (14). Bizim olgumuzda ise ALT ve AST değerleri referans değerinden üç kat yüksek bulundu. Bu çalışmada %12 pansitopeni saptanmasına karşın sadece bir olgunun kemik iliğinde hemofagositoz gözlemlendiği bildirilmiştir.

Şanlıurfa’dan bildirilen 82 brusellozlu olgunun retrospektif olarak araştırıldığı bir çalışmada olguların %19,5’inde anemi, %10,9’unda lökopeni ve %2,4’ünde trombositopeni saptanmış olmasına karşın pansitopeni bildirilmemiştir (15). Al-Eissia ve ark. (16) yayınladığı bir çalışmada 276 bruselloz olgusunun sadece 16’sında pansitopeni tespit etmişler, bu olgulardan da sadece bir tanesinde kemik iliğinde hemofagositoz saptandığını belirtmişlerdir.

Geniş bir seride incelenen bruselloz tanılı 223 olgunun 128’inde (%55) anemi, 59’unda (%26) trombositopeni, 49’unda (%21) lökopeni tespit edilmiş, sadece 18 olguda (%8) pansitopeni geliştiği gözlemlenmiştir (17).

Palanduz ve ark. (18) yapmış olduğu 43 olgulu bir seride sadece bir hastada pansitopeni saptandığı bildirilmiştir.

Brucella, fakültatif intrasellüler patojen olduğu için kemik iliği kültürleri kan kültürüne göre daha yüksek oranda pozitif sonuç verir. Gotuzzu ve ark. (19) kan kültürü ile %70 olan izolasyon oranını kemik iliği kültüründe %92 bulmuşlardır. Daha önce antibiyotik alanlarda ise izolasyon oranı düşmüştür. Antibiyotik alanlarda izolasyonlar kan kültüründe %50, kemik iliği kültüründe %90 olarak bulunmuştur. Ayrıca bakteriyel çoğalma kemik iliği kültürlerinde kan kültürlerine kıyasla daha çabuk olmuştur (19).

Bruselloz tanısında kullanılan wright aglutinasyon testinin tek pozitif değeri endemik bölgelerde tanı koydurucu olarak kabul edilmemektedir. Ancak her sağlık merkezinde kan kültürü alınamaması ve tüp aglutinasyon testinin daha kısa sürede sonuç vermesi testin avantajlarıdır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Dünya Sağlık Örgütü’de bu testin 1:160 ve üzerindeki titrelerinin tanısız değerini vurgulamaktadır (20, 21).

Ülkemizde bruselloz epidemiyolojisi ile ilgili yürütülen çok merkezli bir çalışmada yaklaşık 70.000 serum örneği incelenmiş ve %1,8 oranında seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (22).

Sunulan bu olgunun ilginç bir özelliği HLH tablosuna neden olan etiyoloji araştırılırken burun akıntısı yakınması da olması nedeniyle bakılan nasal sürüntüde PZR ile HCoV-NL63 saptanması ve literatürdeki ilk olgu olma özelliğini taşımasıdır. Pansitopeni etiyolojisi açısından

kafa karışıklığı oluşturmakla birlikte pansitopeni tablosu ile birlikte, kan ve kemik iliği kültüründe üreyen *Brucella* etiyolojisi aydınlatmıştır. Ayrıca bruselloz tedavisi amacıyla verilen üçlü antimikrobiyal tedavi sonrası hastanın kliniğinin, pansitopenisinin ve *brucella* agglutinasyon testlerinin düzelmesi, steroid ve diğer kemoterapotiklere ihtiyaç duyulmaması olgunun sekonder HLH olduğu kanısına varmamıza neden olmuştur. Yine yapılmış çalışmalarda HCoV-NL63'ün aynı aileden olan SARS koronavirus (SARS-CoV) gibi şiddetli solunum yetmezliği ve ciddi pansitopeni değil yalnızca hafif-orta şiddette solunum yolu enfeksiyonu yaptığı bilinmektedir. İlk kez 2004'de HCoV-NL63, yedi aylık bir bronşiolit vakasında tanımlanmıştır (23). Daha sonra yapılan bir araştırmada üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle izlenen hastaların %1,7-9,3'ünde etken olduğu belirlenmiştir (24). Kore'de yapılan bir çalışmada HCoV-NL63 saptanan vakaların %64'ünde krup, %21,4'ünde bronşiolit olduğu bildirilmiştir (25).

Sonuç

Farklı klinik bulgularla ortaya çıkan bruselloz özellikle endemik bölgelerde akılda tutulmalıdır. Hasta hayvanların belirlenerek tedavi edilmesi ve hayvan kontrollerinin sıklaştırılması gibi önlemlerle insanlara bulaş önlenmelidir. Ülkemizde uzamış ateş, halsizlik, kusma, ishal, kabızlık, iştahsızlık gibi gastrointestinal yakınmalarla sağlık kurumlarına getirilen her hastada hayvan teması veya pastörize olmayan süt ve süt ürünleri kullanım öyküsü sorgulanmalı, pozitif öykü olmasa da brusellozun ayırt edilmesi gereklidir. Hemofagositik lenfositosis tablosu saptanan etiyolojisi müphem olgularda mutlaka kemik iliği kültürü yapılmalı ve bruselloz akla gelmelidir. Ayrıca bruselloz, viral üst solunum yolu enfeksiyonu yapan mikroorganizmalarla birliktelik gösterebilmektedir.

Informed Consent: Verbal and written informed consent was obtained from patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.B.; Design - Y.B.; Supervision - Y.Z.A.; Collection and/or Processing - Ö.C., Y.B., F.Y.; Analysis and/or Interpretation - Y.B., Ö.C., M.A.; Literature Review - Y.B.; Writing - Y.B.; Critical Review - M.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Sözlü ve yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.B.; Tasarım - Y.B.; Denetleme - Y.Z.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Ö.C., Y.B., F.Y.; Analiz ve/veya Yorum - Y.B., Ö.C., M.A.; Literatür Taraması - Y.B.; Yazıyı Yazan - Y.B.; Eleştirel İnceleme - M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Young EJ. Brucellosis. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. (4th edition), Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, pp.155-67. [\[CrossRef\]](#)
2. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine* 1996; 75: 195-211. [\[CrossRef\]](#)
3. Crosby E, Ilosa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24. [\[CrossRef\]](#)
4. 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.
5. Yıldırım Y, Palanduz A, Telhan L, Arapoglu M, Kayaalp N. Bone marrow hypoplasia during *Brucella* infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 63-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobaireek KF. Pancytopenia in children with brucellosis: Clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol* 1993; 89: 132-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Aysha MH, Shayib MA. Pancytopenia and other hematological findings in brucellosis. *Scand J Haematol* 1986; 36: 335-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939; 2: 194-8 [\[CrossRef\]](#)
9. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31. [\[CrossRef\]](#)
10. Gürgey A, Seçmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1116-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Uçar C, TPHPD Histiositoz Alt Komite Çalışması. Türkiye'deki sekonder hemofagositik lenfositosis olguları (12 merkezli çalışma). V. Türk Pediatrik Hematoloji Kongresi Kitabı, İzmir, 2005, ss. 149-54.
12. Ablin J, Mevorach D, Eliakim R. Brucellosis and gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 25-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Edward JY. *Brucella* species (Brucellosis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG Eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009: pp.855-8.
14. Özcanarlan FÇ. 2004-2010 Yılları Arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde izlenen *Brucella* Tanılı

- Çocuk Hastaların Retrospektik Olarak Değerlendirilmesi ve Yakın Temaslı Aile Bireylerinin Brucella Enfeksiyonu Gelişimi Açısından İncelenmesi (Tıpta uzmanlık tezi) Adana: Çukurova Üniversitesi; 2011. <http://library.cu.edu.tr/tezler/8908.pdf>.
15. Abuhandan M , Güzel B , Çakmak A , Çiçek A. Çocuklarda Bruselloz: 82 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi J Pediatr Inf 2012; 6: 74-8.
 16. Al-Eissia Y, Assuhami SA, al. Fawaz IM, Higgy KE, al. Nosser MN, al-Mobaireek KF Pancytopenia in children with brucellosis: clinical manifestations and bone marrow findings. Acta Haematol 1993; 89: 132-6. [\[CrossRef\]](#)
 17. Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, Buzgan T, Demiroz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. Acta Med Okayama 1998; 52: 63-5.
 18. Palanduz A, Telhan L, Kadioğlu LE, Erdem E, Ozturk AO. Çocukluk Çağında Bruselloz: 43 Olgunun Değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2007; 1: 139-42.
 19. Gotuzzo E, Carrillo C, Jorge Guerra J, Llosa L. An Evaluation of Diagnostic Methods for Bruselloz: The Value of Bone Marrow Culture. J Infect Dis 1986; 153: 122-5. [\[CrossRef\]](#)
 20. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, 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. [\[CrossRef\]](#)
 21. American Academy of Pediatrics. Epstein-Barr virus infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases (28th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: pp.286-8.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1-55.
 23. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirüs. Nat Med 2004; 10: 368-73. [\[CrossRef\]](#)
 24. Koetz A, Nilsson P, Lindén M, van der Hoek L, Ripa T. Detection of human coronavirüs NL63, human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in children with respiratory tract infections in south-west Sweden. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 1089-96. [\[CrossRef\]](#)
 25. Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirüs NL63, France. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1225-9. [\[CrossRef\]](#)