



Ateş, Halsizlik ve Artralji: Endemik Bir Bölgede Ayırıcı Tanıda Bruselloz ve Salmonelloz

Fever, Malaise and Arthralgia: Brucellosis or Salmonellosis in the Differential Diagnosis in an Endemic Area

Başak Yıldız Atikan¹(iD), Gülhadiye Avcu¹(iD)

¹ Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Balıkesir, Türkiye

Makale atfı: Yıldız Atikan B, Avcu G. Ateş, halsizlik ve artralji: endemik bir bölgede ayırıcı tanıda bruselloz ve salmonelloz. J Pediatr Inf 2020;14(3):124-128.

Öz

Giriş: Bruselloz ve salmonelloz ülkemizde endemik olarak görülen enfeksiyöz ve zoonotik hastalıklardır. Bu çalışmada hastanemize ateş, halsizlik ve eklem ağrısı yakınması ile başvuran ve bu iki hastalık açısından tetkik edilerek biri ile tanı almış pediatrik olgular geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastaların yaş, cinsiyet, çiğ süt ve süt ürünü tüketim öyküleri, klinik ve laboratuvar bulguları, organ tutuluşları, tedavi uygulamaları ve prognozları retrospektif olarak değerlendirilerek sunulmuştur.

Bulgular: İki yıllık süreçte toplam 36 olgunun 30'u bruselloz, 6'sı salmonelloz tanısı almıştır. Brusella tanısı alan 30 olgunun 20'si hayvan teması olduğunu ve 2 olgu dışında hepsi çiğ süt ve süt ürünü tüketimi olduğunu belirtmiştir. Salmonelloz tanısı alan 6 olgunun ise 2'sinin ailesi ise hayvancılıkla uğraşmakta olup, diğer olgularda enfeksiyon kaynağına dair bir gösterge bulunamamıştır. Ateş, halsizlik ve artralji en sık görülen semptomlar olup her iki hastalıkta hepatosplenomegali en sık görülen ekstraartiküler bulgudur. Bruselloz tanılı 17 olgudan 3'ünde relaps görülmüştür. İzlemde hemofagositoz gelişen ve kemoterapi ihtiyacı doğan bir olgu dışında tüm olgularda remisyon sağlanmıştır.

Sonuç: Her iki hastalığa yönelik eradikasyon programlarının uygulanması ve kontrol çabalarına rağmen özellikle bruselloz, endemisite göstermesi açısından ülkemizde hâlâ önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, salmonelloz, çocukluk çağı

Abstract

Objective: Brucellosis and salmonellosis are both infectious, zoonotic and endemic diseases in Turkey. In this study, we aimed to report a group of pediatric patients admitted to the hospital with fever, malaise and arthralgia and diagnosed with either of the diseases.

Material and Methods: We retrospectively analysed hospital records for gender, age, consumption of raw milk products, laboratory results, organ involvement, treatment choices and course of the disease.

Results: Out of a total of 36 children, 30 were diagnosed with brucellosis and 6 with salmonellosis in two years. A total of 20 patients of 30 cases (66%) diagnosed with brucellosis notified exposure to animals. Except two of these patients, they usually confirmed that they consumed raw milk or cheese made with unpasteurized milk. Only 2 cases of the residual 6 cases diagnosed with salmonellosis had contact with animals and consumed raw milk or meat products. Their sources of infections remain unclear. Fever, malaise and arthralgia were most frequent symptoms, and hepatosplenomegaly was the most common extraarticular manifestation in both conditions. All patients are in remission except two cases of brucellosis with disease relapse in follow up, and one case with hemophagocytosis and prolonged disease and the need for additional chemotherapy.

Conclusion: Despite effective eradication programmes for both diseases, they still remain important health problems and cause disease burden.

Keywords: Brucellosis, salmonellosis, childhood

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Başak Yıldız Atikan

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Balıkesir-Türkiye

E-mail: basakyildiz@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.11.2019

Kabul Tarihi: 15.01.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 27.11.2020

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

Giriş

Ateş, halsizlik ve artralji ile gelen çocuklar, sıklıkla çeşitli enfeksiyöz, romatolojik ve hematolojik hastalık ön tanıları ile izlenmektedirler. Tarama testleri, çoğunlukla tam kan sayımı, hematolojik hastalıkları dışlamak için periferik yayma, C-reaktif protein gibi inflamatuvar göstergeler ve artrit, osteomyelit ve diğer pek çok hastalığın ön tanısına yönelik spesifik testlerden oluşmaktadır. Ancak, bir hastalığın bir bölgede endemik veya sık görüldüğü durumlarda bazı testler ilk basamakta istenebilmektedir. Hasta eğer hayvanlardan geçen hastalıkların endemik olduğu ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketildiği bir bölgede yaşıyorsa bruselloz ve salmonelloz tanısına yönelik yapılan serum aglütinasyon testleri büyük önem taşımaktadır. Her iki hastalık da sistemik seyirli olmakla birlikte farklı klinik tablolara yol açabilmektedirler. Bruselloz hastalığına yol açan etken *Brucella* spp., küçük, hareketli olmayan ve spor oluşturmeyen gram-negatif kokobasildir (1). Ülkemizde hastalığın eliminasyonuna yönelik çabalara rağmen insanlar hasta hayvanlarla temas veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi nedeniyle hâlâ yüksek risk altındadırlar (2). Bunun yanında, salmonelloz da önemli bir insan patojeni olan *Salmonella* spp. sebebiyle oluşmakta ve dünya çapında insanlarda intestinal ve ekstraintestinal belirtiler sonrasında ciddi oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. İnsanlar çoğunlukla çiğ et, kümes hayvanı, yumurta ve kontamine suyla yıkanmış sebze yiyerek enfekte olmaktadır (3). Her iki klinik durum da benzer belirtilere sahip olduğundan bölgemizde özgün tanılabilir testler ilk basamak testlere eklenmiştir. Bu çalışma, çocukluk çağında her iki hastalığın da süregelen önemini, benzerliklerini ve yüksek orandaki sıklıklarını ortaya koyma amacıyla yürütüldü.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Kasım 2017 ve Kasım 2019 tarihleri arasında Türkiye'de endemik bir bölgede gerçekleştirildi. Çalışmaya, hastanemize ateş, halsizlik ve artralji sebebiyle başvuran ve özellikle hayvan teması varlığında endemik hastalıklara yönelik olarak tetkik edilen ve bruselloz veya salmonelloz tanısı alan 36 çocuk hasta dahil edildi. Hastane kayıtları, cinsiyet, yaş, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi, laboratuvar sonuçları, organ tutulumu, tedavi tercihleri ve hastalığın seyri açısından tarandı. Yerel etik kurulu onayı alındı.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Akut bruselloz tanısı, pozitif kültür varlığı veya *Brucella* spp. için bakılan standart tüp aglütinasyon (STA) testi'nin $\geq 1/160$ bulunması ile koyuldu. İnvaziv salmonelloz için ise güvenilir ve hızlı tanılabilir bir test olmayıp, kan kültürü hâlâ altın standart olmasına rağmen duyarlı değildir, yavaş sonuç verir ve kaynak bağımlıdır. Bu çalışmada, her iki hastalığın tanısında da STA testleri kullanıldı. Salmonelloz için STA titresini

1/100'den yüksek olanlar pozitif olarak yorumlandı. Yüksek ateşi olan hastalardan kan kültürü alındı.

Bulgular

Çalışmaya, Kasım 2017 ve Kasım 2019 tarihleri arasında hastanemize ateş, halsizlik ve artralji sebebiyle başvuran ve bruselloz veya salmonelloz şüphesi olan ve bu hastalıklardan biri ile standart serum aglütinasyon testleri yoluyla tanı alan toplam 36 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yöntemleri, prognozları ve komplikasyonları değerlendirildi. Toplam 36 çocuk arasından 30'u bruselloz 6'sı da salmonelloz tanısı aldı. Hastaların 16 (%44)'sı kız, 20 (%56)'si erkekti ve yaş aralığı 3-17, ortanca yaş 8.6 idi. Bruselloz tanısı alan 30 olgu içerisinde toplamda 20 (%66) hastadan olası enfeksiyon kaynağı olarak hayvan teması öyküsü alındı. Bu hastaların yalnızca ikisi pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi olmadığını belirtti. Geri kalan olgular ise pastörize edilmemiş süttten yapılan peynir tüketimini doğruladı. Salmonelloz tanısı alan 6 olgunun sadece 2'sinde hayvan teması ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ve çiğ et tüketimi mevcuttu. Bu hastaların enfeksiyon kaynakları gösterilemedi.

Ateş (bruselloz tanılı 30 hastanın 21'inde, salmonelloz tanılı 6 hastanın 6'sında), halsizlik ve artralji en yaygın belirtiler ve tetkik nedeni idi. Her iki hastalıkta da hepatosplenomegali en yaygın ekstraartiküler bulgu olarak saptandı. Tablo 1'de her iki hastalık grubu için fizik bakı bulguları, semptomlar ve laboratuvar bulguları belirtilmiştir. Tanı için standart tüp aglütinasyon testi ve kan kültürü kullanıldı ve hastalar bruselloz ya da salmonelloz için pozitif bulundu. Karaciğer tutulumu olan ve tanı anında 1/5120 gibi yüksek serolojik titrete sahip bir hastada kan kültüründe (BACTEC) inkübasyonun beşinci gününde *Brucella* spp. üredi. Bruselloz olgularında serolojik testler ikinci haftada, birinci ayda ve üçüncü ayda ve gerekirse takipleri boyunca relaps varlığında, salmonelloz tanılı hastalarda ise tedavi sürecinin sonunda ve gerekli durumlarda tekrarlandı.

Sekiz yaş altında bruselloz tanısı almış çocuk hastalar, 5-7 gün süreyle parenteral aminoglikozid ve beraberinde toplam 6 hafta boyunca rifampisin ve TMP-SMX kombinasyonu ile tedavi edildi. Yaşça daha büyük çocuk hastalar ise aminoglikozid ile birlikte doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu ile yine 6 hafta boyunca tedavi edildi. Toplamda 30 bruselloz hastasının 4'ünde relaps izlendi. Salmonelloz tanılı hastalar belirtileri düzelene kadar önce parenteral seftriakson ile sonrasında da üçüncü kuşak oral sefalosporin ile tedavi edildi.

İzlemde hastalığın nüksettiği iki olgu ve hemofagositoz gelişen, uzamış enfeksiyon izlenen ve kemoterapi ihtiyacı doğan bir hasta dışında tüm olgularda tam iyileşme sağlandı. Bu olgular dışında kalan hastalar ortalama 7.6 ± 5.9 gün içinde standart tedaviye cevap verdi ve semptomları düzeldi.

Tablo 1. Olguların fizik muayene bulguları, semptomları ve laboratuvar bulguları

	Bruselloz (n= 30) (%)		Salmonelloz (n= 6) (%)	
Ateş	21 (70)		6 (100)	
Halsizlik	26 (86)		6 (100)	
Artralji	20 (66)		4 (66)	
Hepatomegali	5 (16)		2 (33)	
Splenomegali	7 (23)		3 (50)	
Hematolojik anormallikler (nötropeni, pansitopeni, lökositoz)	4 (13)		1 (16)	
Yükselmiş transaminaz	6 (20)		1 (16)	
Tanı anında STA titresi	> 1/5120	7 (24)		
	1/2560	5 (16)	1/6400	2 (33)
	1/1280	10 (34)	1/800	1 (17)
	1/640	3 (10)	1/400	2 (33)
	< 1/320	5 (16)	1/200	1 (17)

Tartışma

Bruselloz Türkiye’de özellikle kırsal kesimlerinde hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunudur (2). Çocuklarda bruselloz seroprevalansı ile ilgili veriler çok kısıtlıdır. Dünya çapında olguların %20-30’unu çocuk olgular oluşturmaktadır (1). Gül ve arkadaşları 2014 yılında Türkiye’de Orta Anadolu Bölgesinde 18 yaş altı çocuklarda bruselloz vaka seroprevalansını 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 ve 2012 yılları için ardışık olarak 64, 26, 10, 1, 4 ve 2 olarak bildirmişlerdir (4). 2009 yılı itibariyle olgu sayısında görülen keskin düşüşü yeni eradikasyon programı ile açıklamışlardır. Çelebi ve arkadaşları bizim çalışmamızın da yapıldığı endemik bölgede 8 yıllık süreçte bruselloz tanısı alan 62 çocuk hastayı bildirmişlerdir (5). Biz çalışmamızda iki yıllık süreçte yeni olgu sayısını 30 olarak belirledik. Etkili önlemler ve eradikasyon programına rağmen yeni vaka oranları hâlâ yüksektir. Bu da bölgedeki yoğun hayvancılık uğraşı ve hayvan teması ile açıklanabilir. Enfekte hayvanla doğrudan temas haricinde bu hastalık gıda kaynaklı da bulaşmaktadır.

Diğer taraftan salmonelloz dünya genelinde yüksek oranda görülmekte ve bizim bölgemizde de hâlâ endemik sayılmaktadır. Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (AHÖKM), Avrupa Birliği sınırları içinde gıda kaynaklı salgınların ikinci en yaygın sebebinin *Salmonella* olduğunu bildirmiştir (6). İnsanlarda görülen salmonelloz olgularının birçoğu kontamine yumurta, süt ve süt ürünleri tüketimi ile ilişkilidir. İshal durumunda tanı genellikle gaita kültürü yoluyla konmaktadır. Biz, çalışmamızda, sadece ateş, halsizlik ve artralji gibi sistemik enfeksiyon belirtileri gösteren olguları inceledik.

Her iki hastalığın muayenesi ve incelemesinde altta yatan gerekçe bu belirtilerdir. Tuon ve arkadaşları geniş çalışma gruplarında bruselloz tanılı çocuklarda en yaygın belirtiler olarak ateş, artralji ve halsizliği ardışık olarak %82, %65 ve

%24 oranında saptamışlardır (7). Bizim çalışmamızda çocukların %70’inde ateş, %86’sında halsizlik ve %66’sında artralji mevcuttu. Salmonelloz grubunda ise çocuklarda benzer belirtiler olsa da bir sonuç çıkarımı için olgu sayısı oldukça düşüktü. Bu çalışma ateş, halsizlik ve artralji şikayeti ile hastaneye başvuran çocuklarda hastalık seropozitifliği ve negatifliğini göstermek için prospektif bir şekilde tasarlınsaydı daha geniş veri elde edilebilirdi.

Her iki hastalığın tanısında da standart tüp aglütinasyon testleri indirekt yöntemlerdir. Ancak, bruselloz için %95 oranında kesinliğe sahiptir (7). İnvaziv salmonelloz ve ilişkili enterik ateş için hızlı ve güvenilir bir tanı testi mevcut değildir. Tifoid salmonelloz için ticari açıdan mevcut olan serolojik testler sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Hastalık yükünün artmış ve kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda klinik tanıya veya kesinliği olmayan testlere dayanarak karar verilmesi sıklıkla gereksiz tedavilerle sonuçlanmakta ve bu da antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. En yaygın kullanılan tanısız yöntemler kan kültürleri ve Gruber Widal testidir (8).

Özellikle endemik bölgelerde tek bir aglütinasyon testinin özgüllük ve duyarlılığı kısıtlıdır (9,10). Serolojik titrelerin akut dönemde ve iyileşme sürecinde takibi test doğruluğunu artırsa da klinik uygulamayı yönlendirilmede faydası sınırlıdır (11,12). Bu çalışmada hastaların titre değerleri klinik seyirleri ile uyumlu olarak azalma eğilimindeydi. Serolojik testlerin yanısıra brusellozun kesin tanısı için mikroorganizmanın kan, kemik iliği veya diğer dokulardan izole edilmesi gerekmektedir. Ancak, kültür incelemeleri zaman alıcı ve duyarlılığı düşük testlerdir (13). Benzer şekilde salmonelloz tanısında da ilk haftalarda duyarlılık yüksek olsa da genel olarak kan kültürü duyarlılığı %40-80 arasında bildirilmiştir (14,15). Bizim çalışmamızda sadece bir hastada hem seropozitiflik hem de pozitif

kültür sonucu bulunmaktaydı. Diğer hastaların tanı ve izlemi serolojik titreler ile yapıldı. Çalışmamız, tanının daha güvenilir bir yöntem olan kan kültürü ile konulması halinde daha güçlü olabilirdi.

Brucella spp., fakültatif hücre içi mikroorganizmalar oldukları için tedavi yöntemleri tetrasiklinler, aminoglikozitler (amikasin, gentamisin ve streptomisin), kinolonlar (siprofloksasin), rifampin, seftriakson ve sülfametoksazol/trimetoprim gibi ilaçları içerir (16,17). Kombine tedavi, tekli tedaviye göre daha üstündür. Tedavide en az iki ilaç kullanılmalıdır (A1). Sekiz yaşından küçük çocuklarda ve nükslerin yaygın olduğu endemik bölgelerde 5-7 gün boyunca aminoglikozid ile birlikte sülfametoksazol/trimetoprim (10 mg/kg/gün) + rifampin (20 mg/kg/gün) tedavisi önerilmektedir. Sekiz yaşından büyük çocuklar ise çoğunlukla sülfametoksazol/trimetoprim yerine doksisisiklin kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Tedavinin toplam süresi 6 haftadır (18). Bizim çalışmamızda hastalar tedaviye olumlu yanıt verdiler.

Salmonella spp.'nin sebep olduğu diğer klinik tablo ise 10-14 gün süreyle kullanılan üçüncü kuşak sefalosporin ile tedavi edilmektedir (19). Hastalarımız çoğunlukla 10 günlük tedavi süresine ihtiyaç duyarken bir hastamız artraljisi düzelmediği için daha uzun süreli bir tedavi almak zorunda kaldı.

Hastalığı uzun süreli seyreden halsizlik yakınması ön planda olan bir diğer hastanın fizik bakışında yüksek ateş, sarılık, hepatosplenomegali, plevral efüzyon ve assit, laboratuvar bulgularında pansitopeni, transaminaz artışı ve hiperbilirubini saptandı ve kemik iliği biyopsisi ile hemofagositik lenfositosis (HLH) tanısı aldı. Hastalığın komplikasyonlarına yönelik olarak yoğun bakım izlemi ve ek olarak kortikosteroid ve IV immunoglobulin tedavisine ihtiyaç duyuldu. Bruselloz tanılı çocuklarda HLH nadiren görülmekle birlikte hastalığın endemik olduğu bölgelerde beklenmedik bir klinik sendrom da değildir (20,21). Demir ve arkadaşları 15-70 yaş aralığındaki 48 hastanın 15'inde (%31) hemofagositoz gözlemlediklerini belirtmiştir (22).

Uygun yöntem ile tedavi edilen sadece iki bruselloz olgumuz dışında tüm hastalarımızda tam remisyona sağlanmış. Hastalık kaynağı olduğu belirlenen hayvanlar tetkik edilip tedavi altına alındığı için, relaps gelişen olgularımızda tedaviye uyumsuzluğun ya da farklı kaynaklardan devam eden maruziyetin etkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, her iki hastalık da yürütülen etkin eradikasyon programlarına rağmen hâlâ önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya ve hastalık yükü oluşturmaya devam etmektedirler. Brusellozu ortadan kaldırmak ve yeni *Salmonella* vakalarının sıklığını azaltmak için daha çok çaba sarf edilmelidir.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: 198 Tarih: 05.10.2018).

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - BYA, GA; Tasarım - BYA; Denetleme - BYA; Kaynaklar - BYA; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - BYA; Analiz ve/veya Yorum - BYA; Literatür Taraması - BYA; Yazıyı Yazan - BYA; Eleştirel İnceleme - GA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. 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]
2. Yumuk Z, O'Collaghan D. Brucellosis in Turkey-an overview. *Int J Infect Dis* 2012;16:228-35. [CrossRef]
3. Sudharan S, Kanne P, Vemu L, Bhaskara A. Extraintestinal infections caused by nontyphoidal *Salmonella* from a tertiary care center in India. *J Lab Physici* 2018;10:401-5. [CrossRef]
4. Gül S, Satılmış OK, Ozturk B, Gökçe Mİ, Kusu F. Seroprevalence of brucellosis among children in the Middle Anatolia Region of Turkey. *J Health Popul Nutr* 2014;32:577-9. [CrossRef]
5. Celebi S, Hacımustafaoğlu M, Demirtaş F, Salı E, Gül Ü, Özel M. Brucellosis in childhood. *J Pediatr Inf* 2011;5:59-62. [CrossRef]
6. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/salmonellosis-annual-epidemiological-report-2015> Accessed: October 9, 2018. [CrossRef]
7. Tuon FF, Cerchiari N, Cequinel JC, Droppa EEH, Moreira SDR, Costa TP, et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017;50:458-64. [CrossRef]
8. Andrews JR, Ryan ET. Diagnostics for invasive salmonella infections: current challenges and future directions. *Vaccine* 2015;33:C8-C15. [CrossRef]
9. Parry CM, Hoa NT, Diep TS, Wain J, Chinh NT, Vinh H, et al. Value of a single-tube widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *J Clin Microbiol* 1999;37:2882-6. [CrossRef]
10. Dutta S, Sur D, Manna B, Sen B, Deb AK, Deen JL, et al. Evaluation of new-generation serologic tests for the diagnosis of typhoid fever: data from a community-based surveillance in Calcutta, India. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:359-65. [CrossRef]
11. House D, Chinh NT, Diep TS, Parry CM, Wain J, Dougan G, et al. Use of paired serum samples for serodiagnosis of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 2005;43:4889-90. [CrossRef]
12. Willke A, Ergonul O, Bayar B. Widal test in diagnosis of typhoid fever in Turkey. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:938-41. [CrossRef]
13. Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis-a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab* 2003;49:577-89. [CrossRef]

14. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet* 1975;1:1211-3. [\[CrossRef\]](#)
15. Wain J, Diep TS, Bay PVB, Walsh AL, Vinh H, Duong NM, et al. Specimens and culture media for the laboratory diagnosis of typhoid fever. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:469-74. [\[CrossRef\]](#)
16. Bayram Y, Korkoca H, Aypak C, Parlak M, Cikman A, Kilic S, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates from various clinical specimens. *Int J Med Sci* 2011;8(3):198-202. [\[CrossRef\]](#)
17. Bodur H, Balaban N, Aksaray S, Yetener V, Akinci E, Colpan A, et al. Biotypes and antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates. *Scand J Infect Dis* 2003;35:337-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Christenson JC. Brucellosis. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002:379-82. [\[CrossRef\]](#)
19. Feigin RD. *Salmonella*. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Chapter 111. [\[CrossRef\]](#)
20. Pekpak E, Sirvan Cetin B. Secondary hemophagocytic lymphohistocytosis in a child with brucellosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:501-3. [\[CrossRef\]](#)
21. Mondal N, Suresh R, Acharya NS, Praharaj I, Harish BN, Mahadevan S. Hemophagocytic syndrome in a child with brucellosis. *Indian J Pediatr* 2010;77:1434-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Demir C, Karahocagil MK, Esen R, Atmaca M, Gönüllü H, Akdeniz H. Bone marrow biopsy findings in brucellosis patients with hematologic abnormalities. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:1871-6. [\[CrossRef\]](#)