

## Epidemiološke i kliničke značajke bruceloze u djece

**Svjetlana GRGIĆ<sup>1,2)</sup>, mr. sc., dr. med.,  
specijalist infektolog  
Jadranka NIKOLIĆ<sup>1,2)</sup>, prim. mr. sc.,  
dr. med., specijalist infektolog  
Mira BRADARIĆ<sup>3)</sup>, dr. med.  
Siniša SKOČIBUŠIĆ<sup>1,2)</sup>, dr. med.,  
specijalist infektolog**

- <sup>1)</sup>Klinika za infektivne bolesti, Klinička bolnica Mostar, Mostar, Bosna i Hercegovina  
<sup>2)</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru, Mostar, Bosna i Hercegovina  
<sup>3)</sup>Dom zdravlja Mostar, Mostar, Bosna i Hercegovina

### Ključne riječi

*bruceloza  
djeca  
liječenje*

### Key words

*brucellosis  
children  
treatment*

**Primljeno:** 2012–10–09

**Received:** 2012–10–09

**Prihvaćeno:** 2012–12–18

**Accepted:** 2012–12–18

Stručni rad

**Cilj:** U strukturi pobola mediteranskih zemalja, među koje spada Bosna i Hercegovina, bruceloza zauzima važno mjesto zbog svojih socijalno-medicinskih značajki. Bolest ima široki spektar kliničkih manifestacija i može dovesti do komplikacija s teškim posljedicama. Cilj ovog istraživanja bio je prikazati kliničke i epidemiološke značajke te terapijski pristup u djece s brucelozom liječene u Klinici za infektivne bolesti Kliničke bolnice (KB) Mostar.

**Bolesnici i metode:** Provedena je retrospektivna analiza podataka o kliničkim i epidemiološkim značajkama bruceloze prikupljenih iz medicinske dokumentacije bolesnika mlađih od 18 godina liječenih u Klinici za infektivne bolesti KB Mostar u razdoblju od 2005. do 2011. godine.

**Rezultati:** U ispitivanom razdoblju u Klinici je liječeno ukupno 60 bolesnika s brucelozom, od čega devet (15 %) djece. Djeca su većim dijelom bila iz ruralnih područja s pozitivnom epidemiološkom anamnezom (podatak o direktnom kontaktu s bolesnim životinjama, oboljelim članu obitelji i/ili konzumaciji mliječnih proizvoda iz domaćinstava u kojih je već bila dokazana bruceloza). U sve oboljele djece bruceloza je dokazana serološki, dok je pozitivnu hemokulturu imalo samo jedno dijete; taj izolat *Brucella melitensis* bio je rezistentan na trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ). Najčešće kliničke manifestacije bile su vrućica, noćno znojenje, opća slabost, umor i gubitak apetita, a od laboratorijskih obilježja leukopenija i limfocitoza. Koštano-zglobni oblik bruceloze zabilježen je u 7/9 djece, najčešće monoartritis, dok respiratorni, genitourinarni, kožni, okularni i neurološki oblici bolesti nisu zabilježeni. Prosječno je liječenje bruceloze u oboljele djece trajalo 8,5 tjedana. Tijekom hospitalizacije liječenje je u svih provedeno kombinacijom gentamicina i rifampicina, dok je po otpustu peroralno liječenje nastavljeno kombinacijom rifampicina i azitromicina odnosno cefiksima u djece mlađe od osam godina, a kombinacijom rifampicina i doksiciklina u djece starije od osam godina. Izlječenje je postignuto u sve djece.

**Zaključak:** U Bosni i Hercegovini bruceloza u djece je rijetka, ali ne i zanemariva bolest. Stoga svi liječnici koji rade u endemskim područjima trebaju diferencijalno-dijagnostički pomišljati na brucelozu u djece s dugotrajnom vrućicom, artralijama i leukopenijom ukoliko dolaze iz ruralnih područja. Terapijski pristup u pedijatrijskoj populaciji daje različite mogućnosti kombiniranja antimikrobnih lijekova, no TMP-SMZ se ne čini kao razboriti izbor za empirijsko liječenje obzirom na dokazanu rezistenciju brucele na TMP-SMZ u naših bolesnika.

### Epidemiological and clinical features of brucellosis in children

Professional paper

**Aim:** Because of its socio-medical characteristics, brucellosis plays a significant role in the morbidity structure of Mediterranean countries, including Bosnia and Herzegovina. Brucellosis has a wide spectrum of clinical manifestations and can lead to a number of complications with severe sequelae. The purpose of this study was to analyze the clinical and epidemiological features and therapeutic approach in children treated for brucellosis at the Clinic for Infectious Diseases Mostar.

**Patients and methods:** We conducted a retrospective analysis of clinical and epidemiological parameters collected from medical records of patients younger than 18 years of age treated for brucellosis at the Clinic for Infectious Diseases Mostar in the period 2005–2011.

**Results:** Over the study period, a total of 60 patients with brucellosis were treated, of whom nine (15 %) were children. The children mostly came from the rural areas with positive epidemiological history (records of direct contact with sick animals, sick family member and/or consumption of dairy products from households with confirmed cases of brucellosis). Brucellosis was confirmed by serology in all affected children, while only one child had positive blood culture and this isolate of *Brucella melitensis* was resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ). Most frequent clinical manifestations were fever, night sweats, general weakness, fatigue and loss of appetite, and laboratory findings of leukopenia and lymphocytosis. Osteoarticular form of brucellosis was recorded in 7/9 children, usually monoarthritis while respiratory, genitourinary, skin, ocular and neurological forms of the disease were not recorded. The average duration of brucellosis treatment in affected children was

8.5 weeks. During hospitalization all patients received a combination of gentamicin and rifampin, while after discharge from hospital children younger than eight years continued to take oral combination of rifampin and azithromycin or cefixime, and children older than eight years a combination of rifampin and doxycycline. Cure was achieved in all children.

**Conclusion:** In Bosnia and Herzegovina brucellosis in children is rare, but it is not an insignificant disease. Therefore, all physicians working in endemic areas should consider brucellosis in the differential diagnosis in children with prolonged fever, arthralgias and leukopenia if coming from rural areas. Therapeutic approach in the pediatric population provides various possibilities for combining antimicrobials, however TMP-SMZ does not seem like a prudent choice for empirical treatment considering *Brucella* resistance to TMP-SMZ in our patients.

## Uvod

Bruceloza (undulirajuća, malteška, mediteranska ili gibraltarska vrućica) je zarazna bolest uzrokovana mikroorganizmima iz roda *Brucella*. Očituje se kao asimptomatska infekcija (serološki potvrđena), oligosimptomatska i klinički jasna bolest u akutnoj (s malo ili bez lokalizirajućih simptoma) i kroničnoj formi, karakterizirana valovitom pojavom simptoma tijekom više godina [1, 2]. U strukturi morbiditeta mediteranskih zemalja, među koje spada Bosna i Hercegovina, ova bolest u animalnom i humanom segmentu zauzima izrazito važno mjesto zbog svojih socijalno-medicinskih značajki [3]. Bruceloza je zoonoza, primarno bolest domaćih i divljih životinja, a čovjek se zarazi u direktnom ili indirektnom dodiru sa životinjama [4]. Uvjeti za prijenos bruceloze sa životinja na ljude razlikuju se među zemljama i kulturama. Osobito u endemskim, ruralnim područjima česte su infekcije svih ukućana, pa i djece, neovisno o spolu. Bolest obično nastaje konzumacijom nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda te dodirrom s oboljelim životinjama [5]. Bruceloza u djece se ranije smatrala rijetkom i blagom bolešću, no danas znamo da se ona pojavljuje u svim dobnim skupinama, osobito u endemskim područjima [6–8]. Akutni oblik bruceloze je vrlo čest u djece, s mnoštvom nespecifičnih simptoma kao i kliničkih oblika koji zahvaćaju mišićno-koštani, gastrointestinalni, genitourinarni, hematopoetski, kardiovaskularni, respiratorni i središnji živčani sustav [7, 8]. Kliničke manifestacije bruceloze u djece ne razlikuju se značajno od onih u odraslih [2, 9, 10].

Bruceloza je sustavna bolest i svaki organ ili organski sustav može biti zahvaćen [4]. Bolest karakterizira obilje nespecifičnih somatskih tegoba kao što su umor, gubitak apetita, mučnina, gubitak težine, noćno znojenje i depresija. Nasuprot tome, u kliničkom statusu češće pronalazimo samo vrućicu i povremeno hepatosplenomegaliju. Ponekad simptomi mogu biti vezani samo uz jedan organski sustav [11]. Mišićno-koštani sustav je jedna od najčešćih lokalizacija bruceloze s učestalosti zahvaćenosti između 10 i 85 %. Koštano-zglobni oblik bolesti uključuje sa-

kriloititis, spondilitis, osteomijelitis, artritis, burzitis i tendosinovitis. Najčešći koštano-zglobni nalaz u djece je monoartikularni artritis koji najčešće zahvaća koljeno i kuk, dok je u odraslih najčešći sakroileitis [12]. Budući su simptomi bruceloze nespecifični, izuzetni značaj za postavljanje dijagnoze ima epidemiološka anamneza, osobito podaci o zanimanju, putovanjima, prehrambenim navikama, konzumaciji nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda. Rutinski laboratorijski nalazi uglavnom nisu od velike pomoći. Međutim, karakterističan hematološki nalaz koji može pobuditi sumnju na brucelozu je snižen broj leukocita [13]. Definitivna dijagnoza postavlja se kultivacijom *Brucella spp.* iz krvi, koštane srži ili drugih tkiva. Stopa pozitivnih hemokultura varira od 15 do 70 %, ovisno o metodama koje se koriste [14–16]. Vrijeme kulture može biti dugo, čak 3–4 tjedna. Kultura iz koštane srži smatra se zlatnim standardom, budući je koncentracija *Brucellae* velika u retikuloendotelnom sustavu. Osjetljivost ove metode je obično 80–90 % [14]. U nedostatku bakteriološke potvrde, dijagnoza se može postaviti serološkim testovima. Najčešće se koriste standardni aglutinacijski testovi: Rose Bengal test (RBT) kao test pribira, reakcija vezanja komplementa (RVK) te reakcija aglutinacije po Wrightu kojom se mjeri titar specifičnih IgM protutijela. Dijagnostički značajnim smatra se titar veći od 1:160, a u endemskim zemljama i 1:80 [17].

Antimikrobna terapija skraćuje tijek bolesti i smanjuje učestalost komplikacija bruceloze [18]. Brojni antimikrobni lijekovi djeluju protiv *Brucella spp.*, ali rezultati testova *in vitro* osjetljivosti ne koreliraju uvijek s kliničkom učinkovitosti. Budući je stopa recidiva visoka u slučaju primjene jednog antimikrobnog lijeka, uspješno liječenje bruceloze zahtijeva dugotrajnu primjenu kombinacije antimikrobnih lijekova [19, 20]. Najučinkovitiji su i dalje tetraciklini uz minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) <1 mg/mL. Aminoglikozidi (streptomycin, gentamicin) su pokazali *in vitro* učinkovitost na *Brucella spp.* [21, 22]. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) izbor antimikrobnih lijekova za liječenje bruceloze u djece starije od 8 godina je isti kao i u odraslih.

Lijek izbora je doksiciklin (2–4 mg/kg/dan u dvije doze oralno, tijekom 42 dana) u kombinaciji s gentamicinom (5 mg/kg/dan u jednoj dnevnoj dozi, tijekom prvih 7 dana) [23, 24]. Rifampicin također pokazuje dobru *in vitro* aktivnost protiv *Brucella spp.* te je od 1986. godine prema SZO terapija izbora kombinacija doksiciklina (2–4 mg/kg/dan u dvije doze) i rifampicina (15–20 mg/kg/dan oralno) tijekom 42 dana [25]. Iako je kombinacija ovih antimikrobnih lijekova uspješna u liječenju bruceloze, novije studije su pokazale superiornost antimikrobne kombinacije doksiciklina i aminoglikozida [24]. Budući su tetraciklini kontraindicirani u trudnica i djece mlađe od osam godina, kombiniraju se alternativni lijekovi. Primjena trimetoprim-sulfametoksazola (TMP-SMZ) u fiksnoj kombinaciji (480 mg dva puta dnevno tijekom 42 dana) uz gentamicin (5 mg/kg/dan u jednoj dnevnoj dozi tijekom prvih 7 dana) daje zadovoljavajuće rezultate [25]. Alternativno, kombinacija TMP-SMZ i rifampicina (15 mg/kg jedanput na dan) se provodi 6–8 tjedana [26, 27]. Isto tako, trudnice se mogu uspješno liječiti s TMP-SMZ u kombinaciji s rifampicinom bez nuspojava za novorođenče [28]. Novija istraživanja na životinjskim modelima pokazuju dobru učinkovitost azitromicina, ali ipak slabiju u odnosu na tetracikline [29]. Većina bolesnika s brucelozom u potpunosti se oporave za nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon odgovarajućeg liječenja kombinacijom lijekova. Unatoč tome, neki bolesnici dobiju recidiv bolesti u obliku ponovne pojave kliničkih simptoma, a moguća je i reizolacija *Brucellae* iz krvi [30]. Recidivi se pojavljuju češće ukoliko liječenje nije provedeno dovoljno dugo, odnosno manje od 6–8 tjedana. Uz rijetke iznimke, recidivi obično nisu uzrokovani rezistentnim sojevima *Brucellae* [31].

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati kliničke i epidemiološke značajke te terapijski pristup u djece s brucelozom liječene u Klinici za infektivne bolesti Kliničke bolnice (KB) Mostar.

## Bolesnici i metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka o kliničkim i epidemiološkim značajkama bruceloze prikupljenih iz medicinske dokumentacije bolesnika mlađih od 18 godina liječenih u Klinici za infektivne bolesti KB Mostar u razdoblju od 2005. do 2011. godine. Analizirani anamnestički podaci su bili: dob, spol, mjesto stanovanja (urbana/ruralna sredina), mjesec pojave bolesti, konzumacija nepasteriziranih mliječnih proizvoda, sporadično/epidemijsko pojavljivanje bolesti. Oblik bolesti i težinu kliničke slike procjenjivali smo na osnovi kliničkog tijeka (asimptomatski tijek, s/bez komplikacija) kao i laboratorijskih parametara: brzine sedimentacije eritrocita (SE), koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP), broja leukocita (L), promjena u diferencijalnoj krvnoj slici, vrijednosti jetrenih enzima aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) te nalaza scintigrafije kostiju. Dijagnoza bruceloze postavljena je na temelju anamne-

stičkih i epidemioloških podataka, kliničke slike, pozitivne hemokulture te jednim od seroloških testova (RBT, RVK ili reakcijom aglutinacije po Wrightu).

## Rezultati

U ispitivanom razdoblju u Klinici je liječeno ukupno 60 bolesnika s brucelozom, od čega devet (15 %) djece: tri dječaka i šest djevojčica. Najveći broj oboljelih (24/60) je registriran 2008. godine kada se pojavila epidemija bruceloze na većem području Bosne i Hercegovine, od toga troje djece. Prosječna dob djece bila je 9,3 (raspon 1,4–17) godina. Raspodjelu bolesnika prema uobičajenim dobnim skupinama prikazuje tablica 1. Bruceloza u naših bolesnika se javljala u svim godišnjim dobima. Djeca su većim dijelom (7/9) bila iz ruralnih područja, dok su svi imali pozitivnu epidemiološku anamnezu s podatkom o direktnom kontaktu s bolesnim životinjama, oboljelom članu obitelji i/ili konzumaciji mliječnih proizvoda iz domaćinstava u kojih je već bila dokazana bruceloza. Konzumacija nepasteriziranih mliječnih proizvoda iz vlastitog domaćinstva zabilježena je u svih bolesnika, a direktni kontakt s oboljelim životinjama imalo je 5/9 djece. U 7/9 slučajeva bruceloza se pojavila u obliku manje obiteljske epidemije, a u ostalih dvoje sporadično.

Najčešće kliničke manifestacije u oboljele djece bili su vrućica (8/9), noćno znojenje (5/9), opća slabost i umor (7/9) te gubitak apetita (4/9 djece) (tablica 2). Prosječna najviša tjelesna temperatura iznosila je  $38,2 \pm 1,2$  °C (raspon 36,3–39,1 °C). Koštano-zglobni oblik bruceloze zabilježen je u 7/9 djece, dok se u jednog djeteta bolest prezentirala samo općim infektivnim simptomima bez

**Tablica 1.** Djeca s brucelozom hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti KB Mostar od 2005. do 2011. godine

**Table 1.** Children with brucellosis hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases, University Hospital Mostar, in the period 2005–2011

Dobne skupine/ Age groups	Broj hospitalizirane djece s brucelozom/ Number of hospitalized children with brucellosis	% od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika s brucelozom*/ % of the total number of hospitalized patients with brucellosis*
<1	–	0
1–3	2	3,3
4–6	1	4
7–14	4	6,7
15–18	2	3,3
<b>Ukupno/Total</b>	<b>9</b>	<b>15</b>

\*u ispitivanom razdoblju hospitalizirano je ukupno 60 bolesnika s brucelozom/a total of 60 patients with brucellosis were hospitalized in the analyzed period

koštano-zglobnih i drugih manifestacija bolesti. Jedno šesnaestomjesečno dijete imalo je asimptomatski oblik infekcije s pozitivnom epidemiološkom anamnezom i serološkom potvrdom infekcije.

Lumbalna bol je bila prisutna u 3/9 djece, na artralgiu se žalilo 2/9 djece; monoartritis je zabilježen u 7/9 djece, a uključivao je zahvaćenost koljena, kuka, gležnja ili šake. Poliartritis, sa zahvaćenošću koljena i kuka, imala je samo jedna djevojčica. Patološka scintigrafija kostiju zabilježena je u 3/9 djece. Niti u jednog djeteta nisu zabilježeni

**Tablica 2.** Najčešći klinički simptomi i znakovi u djece s brucelozom hospitalizirane u Klinici za infektivne bolesti KB Mostar od 2005. do 2011. godine

**Table 2.** The most common clinical signs and symptoms in children and adolescents with brucellosis treated at the Clinic for Infectious Diseases, University Hospital Mostar in the period 2005 to 2011

Simptomi/ Symptoms	Broj oboljele djece/ Number of affected children
vrućica/fever	8/9
noćno znojenje/night sweats	5/9
opća slabost/general weakness	7/9
umor/fatigue	7/9
gubitak apetita/loss of appetite	4/9
lumbalna bol/lumbal pain	3/9
artralgiya/arthritis	2/9
monoartritis/monoarthritis	7/9
poliartritis/poliarthritis	1/9
splenomegalija/splenomegaly	5/9
hepatomegalija/hepatomegaly	2/9
hepatosplenomegalija/ hepatosplenomegaly	2/9

**Tablica 3.** Laboratorijske značajke u hospitalizirane djece s brucelozom u Klinici za infektivne bolesti KB Mostar od 2005. do 2011. godine

**Table 3.** Laboratory characteristics in hospitalized children and adolescents with brucellosis treated at the Clinic for Infectious Diseases, University Hospital Mostar in the period 2005 to 2011

Laboratorijski pokazatelji/ Laboratory characteristics	Broj bolesnika/ Number of patients	Srednja vrijednost ± SD/ Mean ± SD
Ubrzana/Elevated SE (mm/h)	9/9	21,6 ± 11,8
Povišen/Increased CRP (mg/L)	9/9	6,7 ± 9,3
Leukopenija/Leucopenia (×10 <sup>9</sup> /L)	5/9	4,3 ± 3,5
Limfocitoza/Lymphocytosis (%)	5/9	54,3 ± 11,8
Povišen/Elevated AST (U/L)	3/9	38,5 ± 10,9
Povišen /Elevated ALT (U/L)	2/9	41,3 ± 17,9

#### Legenda/Legend:

SE – sedimentacija eritrocita/erythrocyte sedimentation; CRP – C-reaktivni protein/C-reactive protein;

AST – aspartat aminotransferaza/ aspartate aminotransferase; ALT – alanin aminotransferaza/ alanine aminotransferase

respiratorni, genitourinarni, kožni, okularni i neurološki oblici bolesti.

Osim leukopenije i limfocitoze u 5/9 bolesnika, u krvnoj slici nisu zabilježene druge hematološke abnormalnosti, kao niti u drugim laboratorijskim parametrima. Laboratorijske značajke u oboljele djece od bruceloze prikazane su u tablici 3.

U sve oboljele djece bruceloza je dokazana RBT-om dok je RVK bila pozitivna u 7/9, a metoda po Wrightu u 5/9 djece. Pozitivna hemokultura potvrđena je u samo jedne djevojčice u koje je izolirani soj *B. melitensis* bio rezistentan na TMP-SMX. Uz simptomatsko provedeno je i antimikrobno liječenje prema standardnim protokolima u sve hospitalizirane djece. Tetraciklini u kombinaciji s rifampicinom primijenjeni su u 7/9 djece, u jednog djeteta je liječenje provedeno kombinacijom doksiciklina i streptomocina, a u jednog sedamnaestogodišnjaka kombinacijom doksiciklina i gentamicina. Sva su djeca bolnički liječena tijekom najmanje tri tjedna. Ambulantno peroralno liječenje po otpustu iz bolnice je nastavljeno kombinacijom rifampicina i azitromicina u 4/9 djece, kombinacijom doksiciklina i rifampicina u 4/9 djece, dok je u jedne osmogodišnje djevojčice koja nije imala koštano-zglobni oblik bolesti liječenje nastavljeno kombinacijom rifampicina i cefiksima. Sveukupno trajanje antimikrobnog liječenja u naših bolesnika bilo je prosječno 8,5 (raspon 8–9,5) tjedana. Niti u jednog bolesnika nisu bile zabilježene nuspojave dugotrajne antimikrobne terapije kao niti kronični oblik ili recidiv bruceloze.

#### Rasprava

U Bosni i Hercegovini (BiH) se bruceloza kao endemski problem pojavila nakon Domovinskog rata i od tada se redovno prati na našim prostorima [32]. Bruceloza je u BiH dijagnosticirana prvi puta 2000. godine i od tada je broj novooboljelih stalno rastao. Bolest se nekontrolirano širila

da bi 2008. godine dosegla svoj maksimum od 778 oboljelih [33]. U Klinici za infektivne bolesti KB Mostar prvi slučaj bruceloze je dijagnosticiran 2004. godine [34].

Humana bruceloza je i u naših bolesnika dokazana najčešće u djece iz ruralnih područja vezano uz konzumaciju nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda što bilježimo i u većine drugih autora u endemskim područjima [35–37]. Iranski autori bilježe pak češću zastupljenost bruceloze u djece iz urbane populacije [38]. Brojne studije bilježe češću zastupljenost bruceloze u dječaka nego u djevojčica [36, 39, 40] suprotno našem istraživanju gdje je pak zastupljenost djevojčica bila veća, kao i u slično provedenom istraživanju autora iz Saudijske Arabije [41]. U naših bolesnika bolest se najčešće manifestirala koštano-zglobnim oblikom, najčešće monoartritisom, što bilježe i autori iz Sarajeva i Irana [38, 42]. U naših bolesnika, osim koštano-zglobnih manifestacija i blažih hematoloških abnormalnosti nisu zabilježeni drugi oblici bolesti za razliku od turskih autora koji su u oboljele djece češće bilježili dugotrajnu vrućicu praćenu abdominalnim bolima te ostale kliničke znakove poput glavobolje, mioartralgija, gubitka apetita, noćnog znojenja [37]. Od hematoloških abnormalnosti u njihovih bolesnika najčešća je bila anemija, potom leukopenija i trombocitopenija, za razliku od naših bolesnika u kojih se bilježi gotovo isključivo leukopenija s limfocitozom, sukladno rezultatima autora iz Jordana [43]. Ulug M. i suradnici su zabilježili najčešće hematološke komplikacije bolesti, kao i promjene na koštanoj i kožnoj sustavu [44, 45].

U većini objavljenih radova bruceloza je najčešće etiološki potvrđena nalazom pozitivnih hemokultura, što nije bio slučaj u naših ispitanika, kao i u djece u Jordanu [43]. Svi naši bolesnici su imali pozitivan RBT i standardni test aglutinacije po Wrightu s titrovima od 1:160 i većim, sukladno slično provedenom istraživanju u Grčkoj [45]. Važno je istaknuti kako je u jedne naše bolesnice izolirani soj *B. melitensis* bio rezistentan na TMP-SMZ, a slični izolati dokazani su i u nekih odraslih bolesnika liječenih u našoj Klinici, što dovodi u pitanje primjenu TMP-SMZ u empirijskom liječenju bruceloze u BiH.

Antimikrobno liječenje od 6 tjedana i dulje pokazuje uspješnost izlječenja u 92,5 % slučajeva [41]. Provedeno kombinirano antimikrobno liječenje u naših bolesnika (hospitalno tri tjedna gentamicin i rifampicin, potom ambulantno tri tjedna rifampicin i azitromicin, te u starijih od osam godina doksiciklin i gentamicin uz nastavak terapije s rifampicinom i doksiciklinom) bilo je vrlo uspješno što potvrđuje podatak da nije zabilježen niti jedan recidiv kao niti nuspojave dugotrajne antimikrobne terapije. Španjolska studija u kojoj su bolesnici liječeni kombinacijom gentamicina i azitromicina pokazuje nešto slabiji klinički odgovor obzirom na pojavu recidiva bolesti nakon provedenog liječenja [46]. Do sada nema mnogo objavljenih kliničkih studija o djelotvornosti cefalosporina na *Brucella spp.*, iako je dokazana *in vitro* aktivnost cefotaksima [47]. Naše iskustvo u jedne djevojčice s brucelozom bez zah-

vaćenosti koštano-zglobnog sustava koju smo zbog alergije na azitromicin po otpustu iz bolnice liječili kombinacijom cefiksima i rifampicina pokazalo je da se uspješno liječenje bez razvoja recidiva bolesti može postići i drugim kombinacijama antimikrobnih lijekova. Taj podatak daje temelj za daljnje ispitivanje djelotvornosti iste terapije u liječenju bruceloze. Francuski autori bilježe uspješno provedeno liječenje kombinacijom rifampicina i ceftriaksona u tromjesečnog dojenčeta [48].

Na temelju provedenog istraživanja u nas i u našoj regiji koja se smatra endemskom za brucelozu zaključujemo kako je nužno u bolesnika s dijagnosticiranom brucelozom obvezatno učiniti testiranje na brucelozu i u ostalih članova obitelji obzirom na povećani rizik u drugih članova obitelji te mogućeg asimptomatskog ili simptomatskog nespecifičnog tijeka bolesti [49, 50, 51].

## Zaključak

U Bosni i Hercegovini bruceloza u djece je rijetka, ali ne i zanemariva bolest. Stoga je nužno ukazati na stalno postojeći problem bruceloze u našoj regiji koja je još uvijek i bez dobre kontrole. Svi liječnici koji rade u endemskim područjima trebaju diferencijalno-dijagnostički pomišljati na brucelozu u djece s dugotrajnom vrućicom, artralgijskim i leukopenijskim ukoliko dolaze iz ruralnih područja. Terapijski pristup u pedijatrijskoj populaciji je različit i daje različite mogućnosti kombiniranja antimikrobnih lijekova, no TMP-SMZ se ne čini kao razboriti izbor za empirijsko liječenje obzirom na dokazanu rezistenciju brucele na TMP-SMZ u naših bolesnika.

## Literatura

- [1] Ralph D, Feigin MD, James Cherry. Brucellosis. In Feigin and Cherry's textbook of Pediatric infectious diseases. Dostupno: <http://www.expertconsultbook.com/>.
- [2] Young EJ: *Brucella species*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 2669–74.
- [3] Curić I, Grgić S, Šanje S, Nikolić J, Bebek-Ivanković H, Antunović-Skelo V. Bruceloza – dileme u terapijskom pristupu. 21. znanstveno stručni simpozij s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka. Mostar, rujan 2007. str. 52.
- [4] Jeren T. *Brucella species*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M i sur. Infektologija. Zagreb: Profil 2006; 629–30.
- [5] Okur M, Erbey F, Bektaş MS i sur. Retrospective clinical and laboratory evaluation of children with Brucellosis. *Pediatr Int* 2012; 54: 215–8.
- [6] Sharda DC, Lubani M. A study of brucellosis in childhood. *Clin Pediatr* 1986; 25: 492–5.
- [7] Feiz J, Sabbaghian H, Mirali M. Brucellosis due to *B. melitensis* in children. *Clin Pediatr* 1978; 12: 904–7.
- [8] 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.

- [9] Street L, Grant WW, Alva JD. Brucellosis in childhood. *Pediatrics* 1975; 55: 416–21.
- [10] Al-Eissa Y. Unusual suppurative complications of brucellosis in children. *Acta Pediatr* 1993; 82: 987–92.
- [11] Colmenero JD, Regnera JM, Martos F, i sur. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine* 1996; 75: 195–211.
- [12] Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal brucellosis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011; 15: 470–9.
- [13] Al-Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993; 21: 23–6.
- [14] Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: The value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 1986; 153: 122–5.
- [15] Doern GV. Detection of selected fastidious bacteria. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 166–73.
- [16] Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella* bacteremia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect* 2000; 40: 59–63.
- [17] Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1991; 13: 359–72.
- [18] Young EJ: *Brucella* species. U: Yu V, Weber R, Raoult D, ur. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. 2nd ed., Vol. I: Microbes, New York: Apple Trees Productions; 2002: 121–40.
- [19] Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. *Brucellar spondylitis*: Review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1440–9.
- [20] Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A: Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997; 53: 245–56.
- [21] Rubinstein E, Lang R, Shasha B, i sur. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1925–7.
- [22] Ariza J, Gudiol F, Pallares R, i sur. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin: A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 23–30.
- [23] Roushan MRH, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Valayati AA. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1075–80.
- [24] Solera J, Geijo P, Largo J, i sur. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1776–82.
- [25] Solera J, Rodríguez-Zapata M, Geijo P, i sur. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2061–7.
- [26] Sharda DC, Lubani M. A study of brucellosis in childhood. *Clin Pediatr* 1986; 25: 492–5.
- [27] Roushan MRH, Mohaz M, Janmohammadi N, Hajiahmadi M. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 544–5.
- [28] Khan MY, Mah MM, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1172–7.
- [29] Domingo S, Gamazo C. Inadequate azithromycin activity against *Brucella melitensis* in mice with acute or chronic infections. *J Chemother* 1996; 8: 55–8.
- [30] Ariza J, Corredoira J, Pallares R, i sur. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1241–9.
- [31] Ariza J, Bosch J, Gudiol F, i sur. Relevance of in vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* to relapse rate in human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 958–60.
- [32] Krkic-Dautovic S, Mehanic S, Ferhatovic M, Cavaljuga S. Brucellosis epidemiological and clinical aspects (Is brucellosis a major public health problem in Bosnia and Herzegovina?). *Bosn J Basic Med Sci* 2006; 6: 11–5.
- [33] Obradovic Z, Velic R. Epidemiological characteristics of brucellosis in Federation of Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J* 2010; 51: 345–50.
- [34] Bradarić M, Nikolić J. Kliničke i epidemiološke značajke bolesnika liječenih od bruceloze u Klinici za infektivne bolesti u Mostaru u periodu od 2004.–2010. godine. Medicinski fakultet, Sveučilište u Mostaru, 2011. 15. str. Diplomski rad.
- [35] Ahmetagic S, Tihic N, Ahmetagic A, i sur. Human brucellosis in Tuzla Canton. *Med Arh* 2012; 66: 309–14.
- [36] Eini P, Keramat F, Hasanzadeh Hoseinabadi M. Epidemiologic, clinical and laboratory findings of patients with brucellosis in hamadan, west of Iran. *J Res Health Sci* 2012; 12: 105–8.
- [37] Okur M, Erbey F, Bektaş MS, i sur. Retrospective clinical and laboratory evaluation of children with brucellosis. *Pediatr Int* 2012; 54: 215–8.
- [38] Zamani A, Kooraki S, Mohazab RA, i sur. Epidemiological and clinical features of *Brucella* arthritis in 24 children. *Ann Saudi Med* 2011; 31: 270–3.
- [39] Ulug M, Yaman Y, Yapici F, Can-Ulug 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.
- [40] 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.
- [41] Al-Eissa YA, Kambal AM, Alrabeeah AA, Abdullah AM, al-Jurayyan NA, al-Jishi NM. Osteoarticular brucellosis in children. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 896–900.
- [42] Mehanic S, Baljic R, Mulabdic V, i sur. Osteoarticular manifestations of brucellosis. *Med Arh* 2012; 66: 24–6.
- [43] Issa H, Jamal M. Brucellosis in children in south Jordan. *East Mediterr Health J* 1999; 5: 895–902.
- [44] Ulug M, Yapici F, Can-Ulug N. Unusual clinical presentations of brucellosis in childhood. *Braz J Infect Dis* 2011; 15: 406–7.
- [45] Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in north-western Greece: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 1–6.
- [46] Solera J, Beato JL, Martínez-Alfaro E, Segura JC, de Tomas E. Azithromycin and gentamicin therapy for the treatment of humans with brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 2: 506–9.
- [47] Mortensen JE, Moore DG, Clarridge JE, Young EJ. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Brucella*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 5: 163–9.
- [48] Varon E, Cohen R, Bouhanna CA. Brucellosis in a 3 month-old infant. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 587–90.
- [49] Tabak F, Hakko E, Mete B, Ozaras R, Mert A, Ozturk R. Is family screening necessary in brucellosis? *Infection* 2008; 36: 575–7.
- [50] Vogt P, Francioli P, Bille J, Glauser MP. Brucellosis: a varied clinical presentation in 9 patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114: 1906–9.
- [51] Gottesman G, Vanunu D, Maayan MC, i sur. Childhood brucellosis in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 610–5.