

## SPİNAL BRUSELLOZ: KLİNİK ÖZELLİKLER, TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Semra TUNÇBİLEK <sup>(1)</sup>

### ÖZET

*Brucella* cinsi bakteriler esas olarak hayvanlarda infeksiyon yapan, yakın temas veya hayvan ürünlerinin tüketilmesi ile insana geçebilen bakterilerdir. Ülkemizin de dahil olduğu bazı gelişmekte olan ülkelerde bruselloz endemik olarak görülmektedir. Kas iskelet sistemi brusellozun hedeflerinden biridir ve spinal tutulumu sık rastlanır. Lomber bölge diğer spinal bölgelere göre daha sık tutulur. Bruselloz spesifik olmayan bulgu ve semptomlarla ortaya çıkar. Lokalize spinal ağrı spinal tutulumun en erken işaretidir. Nörolojik semptomlar daha ileri evrelerde ortaya çıkabilir. Diğer infeksiyöz spondilodiskitlerden vertebral yapının korunması ile ayrılır. Kesin tanı için kan veya doku kültüründen etkenin izolasyonu esastır. Tüp aglütinasyon testi, Rose Bengal testi gibi tarama testleri yanı sıra ELISA, PCR yöntemleri tanıda yardımcıdır. Direk radyografi, bilgisayarlı tomografi, ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden de tanıda yararlanır. Tedavide kombine antibiyotik (streptomisin, rifampisin, tetrasiklin, doksisisiklin, gentamisin ve ofloksasin) en az altı hafta süre ile kullanılır. Cerrahi tedavi, nörolojik semptomlar varsa veya antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda endikedir. Brusella spondilitinde erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile prognoz iyidir.

**Anahtar Sözcükler:** *Brucella*, omurga infeksiyonları, spondilit

### SUMMARY

*Brucellae* are mainly zoonotic pathogens; however can cause human infections by close contact with the infected animals and via consumption of their products. Brucellosis is endemic in some regions, particularly developing countries including Turkey, musculoskeletal system is a target for brucellosis, and spine is one of the most affected parts of this system. Lumbar spine is affected more than thoracic or cervical parts of the spine. Localized spinal pain is the earliest sign of the spinal involvement. Neurological symptoms occur during later stages of the infection. Spinal brucellosis can be differentiated from other infectious spondylodiscitis by the well-protected architecture of the vertebrae. Isolation of the bacteria from blood or tissue cultures is essential for diagnosis of brucellosis. Screening tests such as tube agglutination or Rose Bengal tests, ELISA, PCR are used for diagnosis. Imaging techniques such as direct radiography, computerized tomography, magnetic resonance imaging are helpful for diagnosis of spinal brucellosis. Combined antibiotics (streptomycin, rifampicin, tetracycline, doxycycline, ofloxacin, gentamycin) are used for the treatment for at least 6 weeks. Surgical treatment is indicated if there are neurological symptoms and/or if the antibiotic treatment is not successful. Prognosis of brucella spondylitis is good with early diagnose and appropriate treatments.

**Key Words:** *Brucella*, spinal infections, spondylitis

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Brucella cinsi bakteriler küçük, hareketsiz, spor oluşturmeyen, aerop Gram-negatif kokobasillerdir. Brucella cinsinde tanımlanmış altı tür vardır ve esas olarak hayvanlarda infeksiyona neden olmakla birlikte belli koşullarda insana geçebilir. İnsanlarda esas olarak *B.abortus*, *B.melitensis*, *B.suis*, infeksiyon yapar<sup>(10)</sup>. 18. yüzyılda brusella türleri ile oluşan sistemik infeksiyon Malta ateşi veya ondülan ateş olarak adlandırılmış ve 1886'da insanlardan izole edilen etiyolojik ajan *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır<sup>(7)</sup>. Takiben çeşitli organ tutulumları ile karakterize akut ve kronik brusella infeksiyonları tanımlanmıştır. Patogenik brusellalar tüm dünyada yaygın olarak bulunmakla birlikte insanlardaki klinik hastalık insidansı çok değişkendir. Bazı ülkelerden neredeyse eradike edilmiş olmasına rağmen, Orta ve Güney Amerika, Arap Yarımadası ve Akdeniz ülkelerinde endemik olarak bulunur ve 200 vaka/100,000 gibi bir oranda görülebilir<sup>(10)</sup>. İnsana infeksiyon tipik olarak pastörize edilmemiş süt veya süt ürünlerinin tüketimi veya infekte hayvanla veya hayvanın sekresyonları ile direk temas sonucunda geçer<sup>(10)</sup>. Ayrıca infeksiyöz aerosollerin inhalasyonu veya konjonktivaya inokulasyonu da geçiş yolu olabilir. Hayvanlarla yakın temas gerektiren çiftçilik, veteriner hekimlik, hayvan laboratuvarı çalışanları gibi insanlar mesleki olarak yüksek risk grubundadır. Bruselloz her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, sıklıkla adolesan ve genç erişkinlerin hastalığıdır<sup>(5,9,43)</sup>. Özellikle, *B. melitensis*'in endemik olduğu bölgelerde çocuklarda da infeksiyona rastlanır; hastalık erişkindekine benzer seyredir.

Türkiye'de en sık, sığırları tutan *B.abortus*, koyun ve keçileri tutan *B.melitensis* infeksiyonuna rastlanır<sup>(44)</sup>. Türkiye'de insanlarda bruselloz insidansının 0.59/100,000/yıl olduğu tahmin edilmektedir, fakat bazı bölgelerde ve bazı meslek gruplarında daha fazla olabilir<sup>(1,2)</sup>. Ülkemizde kayıt sistemlerinin yeterli olmaması nedeniyle hay-

vanlarda ve insanlarda kesin insidans ve prevalansı belirlemek güçtür. Özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde, insanların pastörize edilmemiş süt ve çiğ et tükettikleri bölgelerde bruselloz daha siktir<sup>(18)</sup>.

Kas iskelet sistemi brusellozun hedeflerinden biridir ve omurga bu sistemde en sık etkilenen bölgedir<sup>(8,9,25)</sup>. Spinal tutulum, Akdeniz ülkeleri gibi endemik bölgelerde spondilodiskitlerin % 2-5'ni oluşturur<sup>(35)</sup>. Kronik brusellozlu hastalarda % 10-50 oranında lokal ya da yaygın spinal tutulum gözlenebilir<sup>(4, 44)</sup>. Spinal tutulumu olan hastalar olmayanlara göre daha yaşlı, daha uzun semptom süresine sahip ve daha yüksek eritrosit sedimentasyon hızı olan hastalardır<sup>(38)</sup>.

Vertebral tutulum en sık hematogen yolla olur. İki komşu vertebra aynı segmental arter tarafından beslendiğinden infeksiyon genellikle iki komşu vertebrayı ve intervertebral diski tutar. Lomber spinal bölge, torakal ya da servikal spinal bölgelere göre daha fazla tutulur; brusellozda lomber tutulumun % 30 civarında görüldüğü bildirilmiştir<sup>(8)</sup>. Servikal tutulum ise % 6-20 oranında görülebilir<sup>(20,42)</sup>. Infeksiyon izole diskit, spondilit, spondilodiskit olarak ortaya çıkabilir. Yaygın brusellozda birden fazla vertebrada, diskte ve epidural aralık da tutulabilir<sup>(4,44)</sup>.

Brusella spondilodiskiti, hastalığın erken evrelerinde iyi kanlanan bir bölge olan kartilaj son plağı tutulumu ile karakterizedir<sup>(5,28,36,44)</sup>. Spinal ekstradural veya paravertebral apse oluşumu oldukça nadir olmakla birlikte görülebilir<sup>(28,36)</sup>.

### Patogenez

Brucella cinsi bakteriler fakültatif intrasellüler patojenlerdir ve konağın fagositik hücreleri içinde yaşamlarını ve çoğalmalarını sürdürebilirler. Brusellaların polimorfonükleer lökositin intrasellüler öldürme yeteneklerinden korunma mekanizmaları kısmen anlaşılabilmiştir. Bu mekaniz-

malardan bazıları primer ve sekonder granüllerin degranülasyonunun, myeloperoksidaz-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sisteminin ve reaktif O<sub>2</sub> ara ürünlerinin eliminasyonunu sağlayan Cu-Zn süperoksit dismutazın inhibisyonudur<sup>(30)</sup>. Enfeksiyonu takiben mikroorganizma, lenf nodu, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi retikuloendotelyal sistem organlarında lokalize olur<sup>(13)</sup>. Virülan bakterinin eliminasyonu Th1 tipi hücre aracılı immünite gelişmesi ve makrofajların aktivasyonu ile gerçekleşir<sup>(16)</sup>.

### Konak Immünitesi

Bruselloza karşı oluşan kazanılmış immünite, enfeksiyonun ilk haftasında IgM antikorlarının oluşumunu takiben ikinci haftadan itibaren IgG sentezinin başlaması ile karakterizedir<sup>(6)</sup>. İyileşmeyle birlikte IgM ve IgG antikor titrelere yavaş yavaş azalır; IgG antikor titresinin yüksek kalması kronik enfeksiyon veya nüksün göstergesidir<sup>(14)</sup>.

### Semptom ve Bulgular

Hastalık sıklıkla spesifik olmayan bulgu ve semptomlarla kendini gösterir, ateş, terleme, halsizlik, poliartromiyalji, kilo kaybı, baş ağrısı en sık görülen klinik tablodur<sup>(9,18)</sup>. Fizik muayenede en sık hepatomegali (% 28) ve splenomegali (% 27) saptanır<sup>(18)</sup>.

Lokalize spinal ağrı spinal tutulumun en erken işaretidir<sup>(5)</sup>. Belirgin duyu kaybı, tendon reflekslerinin kaybı, ekstremitelerde güçsüzlük, parapleji, tetrapleji gibi diğer nörolojik semptomlar bunu takiben ortaya çıkar<sup>(6)</sup>. Yaygın spondilodiskite rağmen vertebral yapının korunması bruselloza spesifik bir bulgudur ve tüberküloz gibi diğer etkenlere bağlı granülomatöz hastalıklardan ayırıcıdır<sup>(37)</sup>. Ayrıca vertebral yapının korunması nedeniyle spinal brusellozda patolojik kırıklara pek rastlanmaz.

### Tanı

Brusellozun semptomları spesifik olmadığından detaylı öykü almak esastır. Lökosit sayımı genellikle normal veya düşüktür ve eritrosit sedimentasyon hızı değişkendir. Spondililti hastalarda hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler hafif ve nonspesifik olmakla birlikte, hemoglobin düzeyi uzamış enfeksiyon nedeni ile düşük olabilir, hepatik transaminazlar hafif - orta derecede artmış olabilir. GGT ve alkalen fosfataz düzeylerinde artış ile birlikte normal bilirübin düzeyleri sık rastlanan bulgulardır<sup>(38)</sup>.

Kesin tanı brusellanın kan, kemik iliği veya diğer doku örneklerinden izole edilmesi ile konur. İzolasyon oranı, kullanılan metoda bağlı olarak % 15-90 arasında değişkenlik gösterebilir<sup>(46)</sup>. Brusella kültür ortamında kolay üretilen bir bakteri olmadığından, etkenin brusella olabileceğinden şüphelenilmez ve uygun kültür ortamı kullanılmaz ise kültürler genellikle negatif sonuç verir<sup>(25)</sup>. Bakteriyemi intermittant olduğundan kandan bakterinin izolasyonu çok güçtür. Bazı çalışmalarda pozitif kan kültürü elde edebilme oranı düşük bildirilmiştir<sup>(25,44)</sup>, fakat % 74 kadar yüksek oranlar bildiren çalışmalar da vardır<sup>(38,41)</sup>. Çoğu laboratuvar, otomatik kan kültür sistemlerini kullanır (örn. BACTEC veya BacT/Alert). Enfeksiyonla karşılaşma öyküsü, enfeksiyonla uyumlu semptom ve bulgular, 1/100 üzerinde brusella aglütinasyonu, brusellaya yönelik antibiyotik tedavisi ile hızlı düzelme gibi kriterler tanıyı güçlendirir<sup>(31,39)</sup>. Brusella intrasellüler olarak yaşayabildiğinden ve retikuloendotelyal sistemi özellikle tuttuğundan, ek olarak kemik iliği, karaciğer dokusu, lenf nodundan alınacak örneklerden yapılacak kültürler pozitif sonuç alma olasılığını artırır<sup>(17,47)</sup>. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler teknikler veterinerlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Periferik kan veya diğer dokulardan elde edilen örneklerde PCR'in çok duyarlı ve özgün olduğu bildirilmiştir; fakat insan bru-

sella infeksiyonlarının tanısı için henüz yaygın olarak kullanıma girmemiştir<sup>(26)</sup>. Bakterinin 16s bölgesinden elde edilen rRNA sekansından elde edilen türe özgü primer çiftleri kullanılan PCR yöntemi ile pozitif sonuç oranı % 73 kadardır<sup>(29,33)</sup>. PCR ile negatif sonuç genellikle bir aydan az öyküsü olan akut infeksiyonlarda görülür<sup>(29)</sup>. Ayrıca, PCR testi relapsların erken tanısı için de faydalıdır<sup>(23,27)</sup>.

Bakteriyolojik olarak tanı konulamayan durumlarda, spesifik antikorların serumda yüksek titrelerde saptanması tanıyı güçlendirir. En yaygın olarak kullanılan Tüp aglütinasyon testidir. Rose Bengal testi yaygın olarak kullanılan hızlı ve basit bir tarama testidir fakat diğer testlerle doğrulanması gerekir çünkü özellikle endemik bölgelerde yalancı pozitif sonuçlar sıklıkla alınabilir<sup>(12,48)</sup>. Rose Bengal testi ile elde edilen pozitif sonuçların Tüp aglütinasyon testi ile doğrulanması gerekmektedir<sup>(3)</sup>.

Brusella ELISA testi en duyarlı ve özgün serolojik testtir ve diğer testlerin negatif olduğu durumda bile pozitif sonuç verebilir<sup>(49)</sup>. Hangi test kullanılırsa kullanılsın, tek bir ölçüm her zaman tanı için yeterli olmayabilir. Fakat, aktif infeksiyonu olan çoğu vakada titre 1:160 veya üzerindedir. Brusella sitoplazmik proteinlerini ölçmeye yönelik bir ELISA testi ile aktif ve inaktif infeksiyon ayırımının sağlandığı görülmüştür<sup>(15)</sup>.

Lokalize spinal ağrı spinal brusellozun en erken bulgusudur ve organizmanın kandan veya diğer doku örneklerinden izolasyonu tanıyı doğrulamak için gerekir. Spinal tutulumda doğru tanı ve tedavi için doku biyopsisi şarttır ve biyopsi için perkütan transpedikül yaklaşım ile çok iyi tanısal sonuçlar elde edilebilir<sup>(19)</sup>. Spinal tutulumda kültür ve serolojik testlerin yanı sıra radyografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri (MRI) ile daha doğru ve başarılı sonuçlar elde edilir<sup>(45)</sup>.

Direk radyografik görüntüleme yöntemleri, hızlı, basit ve ucuzdur fakat hastalığın ilk haftalarında duyarlılığı düşüktür<sup>(25)</sup>. Brusella spondiliti yavaş seyirli bir hastalık olduğundan direk grafilerde dejeneratif hastalıklarla karışabilir<sup>(4)</sup>. Radyonüklid sintigrafisi çok duyarlı bir testtir fakat spesifik değildir; kemikteki inflamatuvar diğer durumlardan ayıramaz. Bununla birlikte tüm vücut kas iskelet sistemi değerlendirmesi için uygundur, fakat MRI gibi ek görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir<sup>(4)</sup>.

MRI spondilit tanı ve takibinde önemli yere sahiptir. Brusella spondiliti tek veya çok odaklı olabilir; vertebral yapının yaygın osteomyelite rağmen korunmuş olması ve paraspinal yumuşak doku tutulumunun minimal olması özellikle brusella spondilitini düşündüren bulgulardır<sup>(37)</sup>.

### **Brusella Spondiliti ve Diğer Spondilitlerin Ayırıcı Tanısı**

Brusella spondilitinin ayırıcı tanısında kas iskelet sistemi travmaları, osteoartritler, intervertebral disk hernisi, lokal veya metastatik maligniteler, vasküler malformasyonlar ve özellikle osteoporozu olan hastalarda vertebral kırıklar düşünülmelidir<sup>(32)</sup>. Radiküler ağrı lomber disk hernisi ile karışmasına neden olabilir<sup>(45)</sup>.

Spondilit sık rastlanmayan bir infeksiyon olmakla birlikte brusella ve tüberküloz gibi bazı sistemik infeksiyöz ajanlarla görülebilir. Bunların yanı sıra en çok *S. aureus* olmak üzere piyojenik spondilitler de görülebilir. Farklı etiyolojik ajanlarla oluşan spondilitlerin bazı özellikleri, semptom ve bulguları, infeksiyonun oluşumunu kolaylaştırıcı faktörler, tanı ve tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek bu faktörler şöyle özetlenebilir<sup>(8)</sup>:

**1- Risk faktörleri:** Diyabet, intravenöz ilaç kullanımı, geçirilmiş fokal infeksiyon ve/veya bakteriyemi vertebra cerrahisi, bağışıklık siste-

mini zayıflatan hastalık veya tedaviler başlıca risk faktörleridir. Bu faktörlerin varlığı ağırlıklı olarak piyojenik spondilit ile ilişkilidir<sup>(8)</sup>.

**2- Tutulan vertebralar:** Brusella spondiliti ve piyojenik spondilitler en çok lomber vertebraları ve ikinci sırada torasik vertebraları tutarken, tüberküloz ile ilk sırada torakal ikinci sırada lomber vertebral tutulum söz konusudur. Servikal tutulum brusella ve piyojenik ajanlarla sık olmamakla birlikte görülürken tüberküloz ile servikal tutulum çok nadirdir<sup>(8)</sup>.

**3- Tanı:** Brusella spondilitinde hastalar genellikle daha önceden akut infeksiyon tanısı almış olurlar, fakat tüberkülozun etken olduğu durumda spondilit ilk tanı olabilir. Ayrıca bruselloz multifokal olabilirken, tüberkülozda buna rastlanmamıştır<sup>(11)</sup>.

**4- Klinik bulgular:** Ateş, titreme, terleme gibi bulgular brusella ve piyojenik etkenlerle sık görülürken tüberküloz spondilitinde bu bulgulara daha az rastlanır. Spinal deformite diğer ajanlarla daha nadir gözlenirken tüberküloz spondilitinde sık rastlanır. Nörolojik semptomlar da yine en çok etkenin tüberküloz olduğu durumlarda gözlenir. Nörolojik defisit brusella spondilitinde nadir görülürken tüberküloza bağlı olarak gelişen spondilitte sık rastlanan bir bulgudur<sup>(8)</sup>.

**5- Hematolojik ve biyokimyasal parametreler:** Lökosit ve nötrofil sayısı piyojenik spondilitte brusella ve tüberküloza bağlı olarak gelişen spondilitte göre belirgin olarak daha yüksektir. Eritrosit sedimentasyon hızı etkenin piyojenik ajanlar olduğu durumda brusella spondilitindeki artışa göre daha fazladır. Yine albumin düzeyi piyojenik spondilitte brusella spondilitine göre daha azken,  $\gamma$ -globulin düzeyi piyojenik spondilitte brusella veya tüberküloza bağlı spondilitte ölçülen düzeyden daha yüksektir<sup>(8)</sup>.

**6- Tanısal testler:** Kan kültürü ile etkenin brusella veya piyojenik ajanlar olduğu durumlar-

da pozitif sonuç elde edilebilirken, tüberkülozda hiç yararı yoktur. Kemik biyopsi kültürü ile en fazla pozitif sonuç etkenin piyojenik ajanlar olduğu durumda elde edilir; tüberkülozda da kemik biyopsi kültürü ile pozitif sonuç elde etme olasılığı brusellozdan daha fazladır. Diğer doku örneklerinden yapılan kültürler yine en fazla piyojenik ajanların neden olduğu spondilitte faydalıdır<sup>(8)</sup>.

**7- Tedavi tipleri ve hastalığın sonucu:** Yalnız tıbbi tedavi ile bruselloz ve piyojenik spondilitte başarı oranı göreceli olarak yüksek iken tüberküloz spondilitinde tek başına tıbbi tedavinin başarı oranı düşüktür. Aksine cerrahi tedavi tüberküloz spondilitinde daha yüksek başarı sağlarken brusella spondilitinde tek başına cerrahi yeterince tedavi sağlamamaktadır. Spondilitin sekelle sonuçlanma riski brusellanın etken olduğu durumda tüberküloza göre çok daha azdır<sup>(8)</sup>.

## Tedavi

Brusellaya bağlı spondilodiskit tedavisinde esas yaklaşım hücre içine penetre olabilen antibiyotik kullanmaktır. Ayrıca kombinasyon tedavisi ile nüks oranı daha az olacağından monoterapiye kaçınmak gerekmektedir. Streptomisin, rifampisin, tetrasiklin, doksisisiklin, gentamisin ve ofloksasin kombinasyonları ile iyi sonuçlar elde edilebilir<sup>(9,26)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü doksisisiklin (200 mg/gün) ve rifampin (600-900 mg/gün) 6 hafta süre ile uygulanmasını önermektedir<sup>(24)</sup>. Fakat en etkin tedavi 6 hafta süre ile uygulanacak oral doksisisiklin (200 mg/gün) ile birlikte 2-3 hafta süre ile streptomisin (1 g/gün intramüsküler) uygulamasıdır<sup>(40)</sup>.

Gebelerde ve 8 yaşından küçük çocuklarda trimetoprim sulfametoksazol ve rifampin kullanımı önerilir. Kinolonlar kullanılabilir, fakat makrolid antibiyotikler etkisizdir<sup>(24)</sup>. Ayrıca immünstimulan özelliğe sahip levamizolün klasik tedaviye eklenmesi ile daha yüksek tedavi başarısı elde edildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>(22)</sup>.

Brusella spondilitinde tedavi süresinin sistematik brusellozdan daha uzun olması önerilir<sup>(39)</sup>. Değişik çalışmalarda farklı uygulama süreleri bildirilmekle birlikte 6-12 haftadan az değildir<sup>(5,8,21,25)</sup>. Ağrının giderilmesi için analjezik ve immobilizasyon uygulanır. Antimikrobiyal tedavi başarısızlığı genellikle antibiyotiğe direnç gelişmesi sonucunda görülür<sup>(38)</sup>. Bu durumda hastalık nüks edebilir, farklı kombinasyonlar ve daha uzun süre ile tedavi tekrarlanabilir.

İnsan brusellozunun önlenmesi temel olarak hastalığın domestik hayvanlarda kontrolü ve eliminasyonuna bağlıdır. *B. abortus* ve *B. mellitensis* için etkin atenüe canlı bakteriyel aşılar mevcuttur. Fakat çok nadir olmakla birlikte bu aşuları takiben insanda infeksiyon görülmüştür. Bruselloza karşı insanların immünizasyonunda kullanılacak emniyetli ve etkin bir aşı henüz yoktur. *Brucella* cinsi bakterilerin biyolojik silah olarak kullanılabilme riski nedeniyle buna yönelik aşuların geliştirilmesi çok önemlidir.

Cerrahi, nörolojik semptomlara neden olan epidural apse söz konusu ise endikedir<sup>(38)</sup>. Bazı serilerde cerrahi tedavinin hastaların % 3-30'unda gerektiği bildirilmiştir<sup>(5,25,38,39,44)</sup>. Fakat çoğu hasta antibiyotik tedavisine kısmen ya da belli bir süre yanıt verir; bazı çalışmalarda hastaların % 40'ının tedavisi için birden fazla antibiyotik kürü uygulamak gerektiği bildirilmiştir<sup>(38)</sup>. Uygun tedaviye rağmen semptomların 6 haftadan uzun sürmesi antibiyotik tedavisinin başarısız olduğunu gösterir ve genellikle bu vakalarda görüntüleme yöntemleri ile büyük epidural kitleler saptanmıştır<sup>(38)</sup>. Büyük paravertebral apseler genellikle antibiyotik tedavisine iyi yanıt vermezler<sup>(5)</sup>. Bununla birlikte, nörolojik semptomları olmayan hastalarda cerrahinin yeri tartışmalıdır. Piyojenik spondilodiskitin transpedikül drenaj ile başarıyla tedavi edilmesi, bu tekniğin spinal brusellozda da yararlı olabileceğini düşündürmüştür<sup>(19)</sup>. Bu yaklaşımla bakteriyolojik ve histolojik tanı için yeterli

örnek alınabilir ve subkondral vertebral bölgede granülasyon dokusu oluşumu uyarılır ki bu, avasküler disk alanının iyileşmesine katkıda bulunur<sup>(19)</sup>. Kemik deformiteleri ve pürülan epidural apse nedeni ile oluşan ciddi nörolojik defisitler geri dönüşümsüz nöral hasara dönüşebileceğinden mutlak cerrahi endikasyonudurlar. Nörolojik bulgular veren hastalarda nöral dokunun anterior veya posterior yaklaşımla dekompresyonu seçilmesi gereken tedavi şeklidir. Apsenin cerrahi drenajı veya infekte disk herniasyonu durumunda diskektomi ve drenaj nörolojik semptomların tamamen geri dönmesini sağlayabilir<sup>(32)</sup>.

### Prognoz

Brusella spondilitinin prognozu iyidir. Mortalite veya ciddi sekel sık değildir. Mortalite, servikal tutulumu olan, omurilik basısı ve tetrapleji ile birlikte epidural apsesi olan hastalarda veya inflamasyonun abdominal aortaya yayıldığı hastalarda bildirilmiştir<sup>(8,34)</sup>. Relaps oranı % 4-14 civarında bildirilmiştir<sup>(8,38)</sup>, fakat antibiyotik tedavisinin 6 hafta ile sınırlandırıldığı çalışmalarda bu oran % 55'lere kadar çıkabilmektedir<sup>(25)</sup>. Relaps oranını en aza indirebilmek için kombine antibiyotik tedavisine en az 6 ay devam edilmelidir.

### REFERANSLAR

1. Akdeniz H, Irmak H, Demiroz AP. Evaluation of brucellosis cases in Van region of western Anatolia: A-3 year experience. Nagoya Med J 1998; 42: 101-110.
2. Akdeniz H, Irmak H, Seckinli T, Buzgan T, Demiroz AP. Hematological manifestations in Obruchellosis cases in Turkey. Acta Med Okayama 1998; 52: 63-65.
3. Al Dahouk S, Tomaso H, Nockler 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: 577-589.

4. Al-Shahed MS, Sharif HS, Haddad MC, Aabed MY, Sammak BM, Mutairi MA. Imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics* 1994; 14(2): 333-48.
5. Ariza J, Gudiol F, Valverde J, Pallares R, Fernandez-Viadrich P, Rufi G, Espadaler L, Fernandez-Nogues F. Brucellar spondylitis: a detailed analysis based on current findings. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 656-664.
6. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 131-140.
7. Bruce D. Note on the discovery of a microorganism in Malta fever. *Practitioner* 1887; 39: 161.
8. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ, Reguera JM, Palomino-Nicas J, Martos F, Garcia de las Heras J, Pachon J. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(12): 709-715.
9. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sanchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martin-Faran A, Juarez C. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 195-211.
10. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J. Med. Microbiol* 1997; 46: 101-103.
11. Cordero M, Sanchez I. Brucellar and tuberculous spondylitis. A comparative study of their clinical features. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(1): 100-103.
12. Daddod WA, Abdulia ZA. A panel of eight tests in the serodiagnosis and immunological evaluation of acute brucellosis. *East Mediterr Health J* 2000; 6: 304-312.
13. Fernandez-Prada CM, Zelazowska EB, Nikolich M, Hadfield TL, Roop RM 2nd, Robertson GL, Hoover DL. Interactions between *Brucella melitensis* and human phagocytes: Bacterial surface O-polysaccharide inhibits phagocytosis, bacterial killing, and subsequent host cell apoptosis. *Infect Immun* 2003; 71: 2110-2119.
14. Gazapo E, Gonzalez Lahoz J, Sibiza JL, Baquero M, Gil J, de la Concha EG. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: Importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis*, 1989; 159: 219-225.
15. Goldbaum FA, Velikovskiy CA, Baldi PC, Mortl S, Bacher A, Fossati CA. The 18-kDA cytoplasmic protein of *Brucella* species-an antigen useful for diagnosis-is a lumazine synthase. *J Med Microbiol.* 1999; 48: 833-839.
16. Golding B, Scott DE, Scharf O, Huang LY, Zaitseva M, Lapham C, Eller N, Golding H. Immunity and protection against *Brucella abortus*. *Microbes Infect.* 2001; 3: 43-48.
17. 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: 122-125.
18. Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, Hosoglu S. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003; 44(1): 33-44.
19. Hadjipavlou AG, Katonis PK, Gaitanis IN, Muffoletto AJ, Termiadianos MN, Crow W. Percutaneous transpedicle discectomy and drainage in pyogenic spondylodiscitis. *Eur Spine J* 2004; 13: 707-713.
20. Harris LF, Haws FP, Triplett JN Jr, Maccubbin DA. Subdural empyema and epidural abscess: recent experience in a community hospital. *South Med J.* 1987; 80(10): 1254-1258.
21. Iqbal QM, Khan O. Brucellosis of the spine. *J R Coll Surg Edinb.* 1990; 35(6): 395-397.
22. Irmak H, Buzgan T, Karahocagil MK, Evirgen O, Akdeniz H, Demiroz AP. The effect of levamisole combined with the classical treatment in chronic brucellosis. *Tohoku J Exp Med.* 2003; 201(4): 221-228.
23. Isabel MA, Queipo-ortun O, Morata P, Oco N, Manchado PP and Colmenero JD. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2927-2930.

24. Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis: sixth report. Geneva: World Health Organization, 1986.
25. Lifeso RM, Harder E, McCorkell SJ. Spinal brucellosis. *J Bone Joint Surg* 1985; 67B: 345-351.
26. Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, García-Ordoñez MA, Pichardo C and Colmenero JD. Post treatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4163-4166.
27. Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, Miralles F, Lopez-Gonzalez JJ, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3743-3746.
28. Mousa AM, Bahar RH, Araj GF, Koshy TS, Muh-taseb SA, al-Mudallal DS, Marafie AA. Neurological complications of brucella spondylitis. *Acta Neurol Scand.* 1990; 81(1): 16-23.
29. Nimri LF. Diagnosis of recent and relapsed cases of human brucellosis by PCR assay. *BMC Infect Dis* 2003; 3: 5.
30. Orduna A, Orduna C, Eiros JM, Bratos MA, Gutierrez P, Alonso P, Rodriguez Torres A. Inhibition of the degranulation and myeloperoxidase activity of human polymorphonuclear neutrophils by *Brucella melitensis*. *Microbiologia* 1991; 7: 113-119.
31. Potasman I, Even L, Banai M, Cohen E, Angel D, Jaffe M. Brucellosis: An unusual diagnosis for a seronegative patient with abscesses, osteomyelitis, and ulcerative colitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1039-1042.
32. Quinones-Hinojosa A, Jun P, Jacobs R, Rosenberg WS, Weinstein PR. General principles in the medical and surgical management of spinal infections: a multidisciplinary approach. *Neurosurg* 2004; Focus. 17: e1.
33. Romero C, Gamazo C, Pardo M and Lo'pez-gon I. Specific detection of *Brucella* DNA by PCR *J Clin Microbiol* 1995; 33: 615-617.
34. Sanchez-Gonzalez J, García-Delange T, Martos F, Colmenero JD. Thrombosis of the abdominal aorta secondary to *Brucella* spondylitis. *Infection* 1996; 24: 261-262.
35. Serre H, Blotman F, Sany J, Simon L. Infectious spondylodiskitis: Symptoms and course. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1973; 40: 243-253.
36. Shakir RA, Al-Din AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases. *Brain* 1987; 110 (Pt 1): 213-223.
37. Sharif HS, Aideyan OA, Clark DC, Madkour MM, Aabed MY, Mattsson TA, al-Deeb SM, Moutaery KR. Brucellar and tuberculous spondylitis: comparative imaging features. *Radiology* 1989; 171: 419-425.
38. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillijos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: Review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1440-1449.
39. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drug* 1997; 53: 245-256.
40. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Saez L, Martinez-Alfaro E, Sanchez L, Sepulveda MA, Ruiz-Ribo MD. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2061-2067.
41. Solera J, Solis-Garcia del Pozo J. Brucellosis of the Spine. In Leong J, Govender S, eds. *Inflammatory Diseases of the Spine*. Singapore: TTG Asia Media Pte Ltd 2003; 1-9.
42. Tang HJ, Lin HJ, Liu YC, Li CM. Spinal epidural abscess—experience with 46 patients and evaluation of prognostic factors. *J Infect* 2002; 45(2): 76-81.
43. Taylor JP, Perdue JN. The changing epidemiology of human brucellosis in Texas, 1977-1986. *Am J Epidemiol* 1989; 130(1): 160-165.
44. Tekkök IH, Berker M, Ozcan OE, Ozgen T, Akalin E. Brucellosis of the spine. *Neurosurgery* 1993; 33: 838-844.
45. Turgut M, Cullu E, Sendur OF, Guyrer G. Brucellar spine infection—four case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44(10): 562-567.
46. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood cultures. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3437-3442.
47. Yagupsky P. Use of blood culture systems for isolation of *Kingella kingae* from synovial fluid. *J Clin Microbiol* 1999; 37(11): 3785.
48. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 359-372.
49. Young EJ. Immunology of brucellosis. In: Madkour MM. *Madkour's Brucellosis*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag 2001; pp: 39-50.