

## Spinal Bruselloz: Tanı ve Konservatif Tedavi

### Spinal Brucellosis: Diagnosis and Conservative Treatment

#### ÖZ

Spinal bruselloz, brusellozun önemli komplikasyonlarından biridir. Bu makalede spinal brusellozun tanı ve konservatif tedavisi tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Spinal bruselloz, Tanı, Medikal tedavi

#### ABSTRACT

Spinal brucellosis is one of the important complications of brucellosis. Diagnosis and conservative treatment of spinal brucellosis is discussed in this article.

**Keywords:** Spinal brucellosis, Diagnosis, Medical treatment

#### GİRİŞ

Bruselloz, brusella türü gram negatif kokobasillerin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık “Ondülan ateş”, “Akdeniz ateşi” veya “Malta ateşi” olarak da adlandırılır. İnsanlara, brusella ile enfekte koyun, keçi, sığır, deve, domuz gibi hayvanların doku veya vücut sıvılarının (kan, idrar, süt, düşük materyali, plasenta) deri ve mukozalara direkt teması ya da pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin (beyaz peynir, tereyağ, krema, dondurma vb) tüketilmesi ile bulaşır. Laboratuvar ortamında Brusella türleri ile çalışanlar laboratuvar personeline inhalasyon yolu ile de bulaş olabilmektedir.

Hayvancılıkla uğraşanlar, çobanlar, mezbaha işçileri, süt endüstrisi çalışanları, veterinerler, laboratuvar çalışanları hastalık açısından riskli gruplar arasında yer alır.

Mikroorganizma vücuda girdiğinde lokal doku lenfositleri tarafından bölgesel lenf bezlerine taşınır, burada çoğalarak sistemik dolaşıma geçer. Retiküloendotelial sisteme tropizmi fazladır. Ancak tüm sistemleri tutulabilir.

İnkubasyon dönemi iki ile dört hafta arasında değişir. Hastalık tablosu genellikle ateş, halsizlik, gece terlemesi ve artralji semptomları ile başlar. Baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, dispepsi, karın ağrısı, tabloya eklenir. Fizik muayene bulguları değişkendir. Ateşe, hepatosplenomegali eşlik edebilir, bir veya birden fazla odakta tutulum görülebilir. Kas-iskelet sistemi (artrit, sakroileit, spondilit, spondilodiskit), sinir sistemi (nörobrusellozis; periferik nörit, radikülit, menenjit, ensefalit), genito üriner sistem (orşit, epididimit), kardiovasküler sistem (endokardit, miyokardit, perikardit, endarterit, tromboflebit, aortta mikotik anevrizmalar), gastrointestinal sistem (hepatit, karaciğer veya dalak abseleri, kolesistit, pankreatit, ileit, kolit, peritonit), pulmoner sistem (mediastinal lenfadenopati, plörezi, nadiren pnömoni), kemik iliği (lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni), deri-yumuşak doku (maküler, makülopapüler, eritema nodosum benzeri döküntüler, peteşi, purpura, granüloamatöz vas-külit ve apseler), göz (keratokonjonktivit, kornea ülserleri, iridosiklit, nummular keratit, koroidit, optik nörit,

papilödem ve endoftalmi) tutulumları ve tiroidit hastalığının seyrinde görülebilir.

En sık etkilenen sistem osteoartiküler sistemdir. Brusellozlu olguların yaklaşık %70'inde kemik/eklem tutulumu görülür. Kemik eklem tutulumları genellikle periferik eklem tutulumu (sıklıkla diz, kalça ve ayak bileği), sakroileit (%80) spondilit (%54), spondilodiskit şeklinde kendini gösterir (5,10). Spondilit, brusellozun ciddi bir komplikasyonudur; lomber vertebralardan en sık tutulan (%60) bölgedir, bunu torakal (%19) ve servikal vertebralardan (%12) izler. En sık L4-L5, L5-S1 vertebralarda tutulum gözlenir. Olguların bir bölümünde multi fokal tutulum olabilir. Spondilodiskit olgularına değişen oranlarda paravertebral, epidural, psoas apseleri eşlik edebilir (3,4,6).

Kolumna vertebralis, interspinal boşluklar ve/veya paraspinel alanların tutulumu “**spinal bruselloz**” olarak tanımlanır. Spinal Bruselloz genellikle subakut ve kronik bruselloz formlarında görülür. Spinal bruselloz insidansı, farklı çalışmalarda %2-50 arasında bildirilmektedir (6,14). Mikroorganizma genellikle uzak bir septik odaktan bakteriyemi sırasında vertebralara besleyici arteriollerle ulaşarak anterograd akımla ya da paravertebral Batson venöz pleksusu yoluyla retrograd akışla omurgaya ulaşır. Brusella spondiliti zengin kan akımı nedeniyle genellikle vertebralardan superior endplatelerinden başlayıp vertebra gövdesinin geri kalanına yayılır. Enflamatuvar süreçle eş zamanlı olarak başlayan kemik iyileşme süreci “papağan gagası” (Pedro Pons’ sign) olarak da adlandırılan anterior osteofit oluşumu ile sonuçlanır. Başlangıçta tüberküloz spondilitte olduğu gibi diskler korunur. Daha sonra intervertebral disklerde sürece katılarak spondilodiskit tablosu oluşur. Tüm bu patolojik sürece epidural kitleler eşlik edip fitiklaşmış bir intervertebral diski taklit edebilir. Spondilit, vaskülit ve araknoidite sekonder olarak sinir kökleri ve omurilik tutulabilir. Radikülönörit, miyelit ve demiyelinizan nöropati gelişebilir. Mikroorganizmalar, bu süreçte beyin omurilik sıvısına geçerek nörobruselloza neden olabilir.

Spinal brusellozlu hastalarda brusellozun genel semptomlarına eklenen şiddetli sırt ve bel ağrısına, omurilik veya sinir kökü basısına bağlı olarak ortaya çıkan lokalize semptomlar eşlik eder. Genellikle bir veya iki ekstremitede güçsüzlük, parestezi, paraparezi veya reflekslerde değişiklikler şeklinde kendini gösterir. Fizik muayenede Laseque testi pozitif saptanır. Nadiren kauda ekina sendromu

bulguları (duyusal ve motor kayıp, arefleksi/hiporefleksi, mesane fonksiyon kaybı) gelişebilir. Nörobruselloz gelişen olgularda ise kişilik değişiklikleri, psikiyatrik tablolar (ajitasyon, depresyon, psikoz), menenjit veya meningoensefalit bulguları ortaya çıkabilir.

## TANI

Anamnezde brusellozu düşündürülen epidemiyolojik öykü (pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketimi, endemik bir bölgede hayvan teması ve/veya mesleki maruziyet), bruselloz ile uyumlu semptom (ateş, halsizlik, gece terlemesi ve artralji) ve fizik muayene bulgularının varlığında brusellozdan şüphelenilmelidir. Hastaların hemogramında anemi, trombositopeni, lökopeni veya lenfosit hakimiyetinde lökositoz gibi hematolojik anormallikler görülebilir. AST ve ALT yüksekliği olabilir. Enfeksiyonun seyrinde CRP yüksekliği görülür. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CRP düzeyi takibi yol göstericidir. Prokalsitonin düzeyi çoğunlukla normal sınırlardadır (9,11).

### 1. Mikrobiyolojik Tanı

Bruselloz tanısında altın standart brusella türlerinin kan, vücut sıvıları (idrar, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı, plevral sıvı, abse materyali) veya doku örneklerinden (kemik iliği veya karaciğer biyopsisi gibi) alınan kültürlerde üretilmesidir. Ancak brusella cinsi bakteriler zor üreyen mikroorganizmalardan olup, üremeleri için kültürlerin en az 5-7 gün inkubasyonu gerekir. İntrasellüler yerleşim gösterdiklerinden bu süre daha da (6 hafta) uzayabilir. Bu nedenle brusellozun tanısında serolojik test yöntemlerine başvurmak gerekir. En sık kullanılan serolojik testler Rose Bengal (lam aglütinasyon testi) ve Wright aglütinasyon (standart tüp aglütinasyon testi) testleridir. Bu yöntemlerde bakterinin antijenlerine karşı vücutta oluşan antikorlar araştırılmaktadır. Rose Bengal bir hızlı tarama testidir. Genellikle epidemiyolojik araştırmalarda kullanılır. Serum örneklerinde çalışılan testin süresi birkaç dakika olup sonuçlar pozitif ya da negatif şeklinde verilmektedir. Rose Bengal testi ile bir titre bildirmek ya da geçirilmiş enfeksiyon ile akut- kronik enfeksiyon ayırımını yapmak mümkün değildir. Bu nedenle Rose Bengal ile pozitif çıkan sonuçlar mutlaka başka bir yöntemle doğrulanmalıdır. Doğrulama testi olarak sıklıkla Wright aglütinasyon testi kullanılmaktadır.

Hastalık tanısı için Wright aglütinasyonu brusellozun endemik olmadığı bölgelerde  $\geq 1:160$ , ülkemiz gibi endemik bölgelerde  $\geq 1:320$  titrede pozitif kabul edilmektedir

(6,14).  $\geq 2$  hafta arayla alınan serum örneklerinde çalışılan test sonuçlarında dört kat veya daha fazla artış saptanması da tanı için kullanılabilir. Wright aglütinasyon testi negatif olmasına rağmen klinik şüphe kuvvetli ise bruselloz seyrinde IgG yapısında blokan antikorların (inkomplet) gelişebileceği akılda bulundurulmalı ve Coombs'lu Brusella Aglütinasyon testi çalışılmalıdır (3,5).

Coombs testine alternatif olarak duyarlılık ve özgüllüğü benzer olan Brucellacapt testi kullanılabilir. ELISA ile hasta serumunda antikor aranması ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile bakteri DNA'sının gösterilmesi de tanı amacıyla kullanılabilen test yöntemleri arasında yer almaktadır (2,3,9,11).

## 2. Radyolojik Tanı

### a. Direkt Radyografi:

İki yönlü vertebra grafisi sırt ağrısı olan hastalarda yaygın olarak kullanılan kolay erişilebilir ve hızlı bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemin brusella spondilitinin erken evrelerinde duyarlılığı çok düşüktür. Akut dönemde hastaların dörtte birinde vertebral skleroz, osteoporoz, osteofitler, intervertebral disk aralığının daralması gibi dejeneratif pek çok hastalıkta görülen nonspesifik bulgulara rastlanabilir. Kolumna vertebralisin arka elemanları çoğunlukla korunmuştur, vertebra gövdesi morfolojik olarak sağlamdır, bu da brusella spondilitin tüberküloz spondilitten ayırt edilmesinde yardımcı bir durumdur.

### b. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi(PET/BT):

BT kemik yapılar hakkında detaylı bilgi sağlar. Ayrıca intravenöz kontrast madde kullanıldığında paraspinal yumuşak doku ve spinal kanal kitleleri hakkında bilgi verebilir. Duyarlı olmamasına rağmen enfeksiyöz süreçlerin enfeksiyöz olmayan tutulum veya tümöral lezyonlardan ayırımında fikir verebilir. Görüntüleme bulgularının spondilodiskiti desteklediği ancak kan kültürlerinin negatif olduğu durumlarda, antibiyotik tedavisine başlamadan önce etken mikroorganizmayı izole etmek için perkütan aspirasyon veya biyopsi ile örnek alınması önerilmektedir. BT, görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsiyi yönlendirmek için en yararlı yöntemdir.

PET taraması, vertebral endplatelerin enfeksiyöz ve dejeneratif bozukluklarını ayırt etmede faydalı olabilecek bir tanı yöntemi olabilir. Spondilitte 18-F Florodeoksiglukoz (FDG)-Pozitron emisyon tomografisi ile yüksek tutulu-

mu görülürken, dejeneratif hastalıklarda FDG tutulumu olmaz ya da çok düşük düzeydedir (10).

### c. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme:

MR görüntüleme, günümüzde spinal enfeksiyonlu hastaların tanı ve takibi için kullanılan en iyi görüntüleme aracıdır. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre özellikle yumuşak dokuların anatomik özelliklerini değerlendirmede (intervertebral diskler, epidural boşluk, paraspinal yumuşak dokular, spinal kanal, omurilik, sinir kökleri vb.) duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir.

Brusella spondilitinde; anterior end plate ile sınırlı olan "fokal form" ve tüm vertebra gövdesini, intervertebral disk, komşu vertebra, epidural boşluk, meninksler ve omuriliği içeren "yaygın form" olmak üzere iki form mevcuttur. Vertebra korpusundaki en erken reaksiyon kemik iliğinde ödemi olup bu durum MR görüntüleme ile kolaylıkla saptanabilir. Kemik iliği ödemi, T1 ağırlıklı görüntülerde (T1WI) düşük sinyal yoğunluğu (intensity), T2 ağırlıklı (T2WI) veya FLAIR görüntülerinde ise yüksek sinyal yoğunluğu (intensity) ile karakterizedir.

Ancak STIR (fat-saturated short tau inversion recovery), T2WI (fat-saturated T2WI) veya spektroskopik inversiyon skanslarının, enfekte vertebra korusularındaki değişiklikleri çok daha erken ve güvenilir bir şekilde saptayabildiği bildirilmektedir (8,12).

Vertebral osteomyelit değerlendirmesi için MRG tercih edilen modalite olsa da, bazı hastalarda MRG kontrendikasyonu olabilir ve alternatif bir görüntüleme modalitesine ihtiyaç duyulabilir. Gallium-67 tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografinin (SPECT) bu amaçla kullanılabilecek mükemmel bir MRI alternatifi olduğu bildirilmektedir.

## TEDAVİ

Spinal bruselloz olguları sekelle sonuçlanabilecek ciddi nörolojik bir tutulum olmadığı sürece medikal tedavi ile takip edilebilir. Brusella cinsi bakteriler intrasellüler yerleşimli olduğundan medikal tedavide seçilecek antibiyotik hücre içine iyi penetre olmalı, intrasellüler ve asidik pH da etkin olmalıdır. Tek antibiyotiğin kullanıldığı çalışmalarda tedavi başarısızlığı ve relapslar sık görüldüğü için antibiyotik tedavisi brusella cinsi bakterilere etkili iki ya da üç antibiyotikle yapılmalı, kombine antibiyotik kullanılmalıdır. Optimal tedavi süresine uyum sağlanması da tedavi başarısı açısından önemlidir.

Tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin), rifampisin, trimetoprim sülfametaksazol, kinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin), aminoglikozidler (streptomisin, gentamisin), 3. jenerasyon sefalosporinler (seftriakson) brusella türlerine etkili antibiyotikler arasında sayılabilir. Dünya Sağlık Örgütü komplike olmayan brusella enfeksiyonlarının tedavisi için 45 gün süreyle günde iki kez 100 mg doksisisiklin + 15 gün süreyle günde 1 gr streptomisin ya da 45 gün süreyle günde iki kez 100 mg doksisisiklin + 15 mg/kg/gün (600-900 mg) rifampisin kombinasyonunu önermektedir. Çocuklar için tedavi seçenekleri arasında bir aminoglikozit (streptomisin, gentamisin) veya rifampisin ile kombine trimetoprim/sülfametoksazol (kotrimeksazol) bulunmaktadır (1-3).

Kemik- eklem tutulumu olan brusellozun tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonunda streptomisinin yer alması tedavi etkinliğini artırmaktadır. Streptomisin + doksisisiklin kombinasyonu ile tedavi edilen olgularda, tedavi etkinliğinin daha yüksek ve nüks oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak yaşlı hastalarda streptomisin kullanımının riskli olduğu akılda bulundurulmalı ve streptomisin kullanan hastalar yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir (1-3,6,13).

Spinal bruselloz olgularında doksisisiklin+ rifampisine streptomisin yada seftriakson eklenmesi ile oluşan 3 lü kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Streptomisin 2 ya da 3 hafta sonunda kesildiğinde doksisisiklin ve rifampisin ile devam edilerek tedavi süresi tamamlanır. Seftriakson içeren 3 lü kombinasyonlarda seftriakson kullanım süresi ile ilgili net bir süre verilmemekle birlikte çoğu çalışmada seftriaksonun birinci ayın sonunda kesildiği doksisisiklin + rifampisin ile tedaviye devam edilerek başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Sadece doksisisiklin + rifampisini uzun süre kullanarak başarılı sonuçlar elde edildiğini bildiren yayınlarda bulunmaktadır (13).

Spinal bruselloz olgularında tedavi süresi net olarak bilinmemektedir. Spondilodiskit olgularında tedavi süresi 3-6 ay arasında değişirken, paraspinal, epidural ya da psoas apseli olgularda tedavi süresinin en az 6 ay olduğu, kimi olgularda bu sürenin 18 aya kadar uzayabilmektedir.

Süreye hasta bazında karar verilmeli, klinik yanıt, CRP düzeyindeki düşme ve radyolojik düzelmeye göre hastalar takip edilmelidir (11).

Sonuç olarak spinal bruselloz olgularında ağır komplikasyon ve sekelleri önlemek açısından erken tanı önemlidir.

Kültürde üreme oranlarının düşük olması ve kültürlerin geç sonuçlanması nedeniyle tanıda serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Bakteriye karşı etkinliği bilinen antibiyotikler kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Streptomisinli kombinasyonların spinal bruselloz tedavi ve relapsların önlenmesinde daha etkin olduğu bildirilmektedir. Tedavi süresine hasta bazında karar verilmelidir. Ancak bu sürenin en az 3 ay olduğu, paraspinal veya epidural abse bulunması durumunda tedavi süresinin hastanın klinik ve radyolojik takibine göre belirlenmesi gerektiği akılda bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas M E, Memish ZA, Roushan MRH, Rubinstein E, Sipsas NV, Solera J, Young EJ, Pappas G: Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The ioannina recommendations. PLoS Med 4(12):e317, 2007
2. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM, Petermann GW, Osmon DR: Infectious Diseases Society of America 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. Clin Infect Dis 61(6):e26-46, 2015
3. Bosilkovski M, Brucellosis: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. Uptodate. Mar 2022. <https://www.uptodate.com/contents/brucellosis-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
4. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F: Osteoarticular complications of brucellosis. Ann Rheum Dis 50:23-26, 1991
5. Diaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyon I: The rose bengal test in human brucellosis: A neglected test for the diagnosis of a neglected disease. PLoS Negl Trop Dis 5(4):e950, 2011
6. Eren Gök Ş, Kaptanoğlu E, Çelikbaş A, Ergönül Ö, Baykam N, Eroğlu M, Dokuzoguz B: Vertebral osteomyelitis: Clinical features and diagnosis. Clin Microbiol Infect 20: 1055-1060, 2014
7. Esmailnejad-Ganji SM: Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. World J Orthop 10:54-62, 2019
8. Laiyong Tu L, Liu X, Gu W, Wang Z, Liu Z, Zhang E, Kahar A, Chu G: Imaging-assisted diagnosis and characteristics of suspected spinal brucellosis: A retrospective study of 72 cases. Med Sci Monit 24:2647-2654, 2018

9. Liu J, Zhao X: Clinical features and serum profile of inflammatory biomarkers in patients with brucellosis. *J Infect Dev Ctries* 11(11):840-846, 2017
10. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ: Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 25(12):963-977, 2000
11. Navarro J M, Mendoza J, Leiva J, Rodríguez-Contreras R, Rosa M: C-reactive protein as a prognostic indicator in acute brucellosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 13(3):269-270, 1990
12. Shen L, Jiang C, Jiang R, Fang W, Feng Q, Lishan W, Wu C, Ma Z: Diagnosis and classification in MRI of brucellar spondylitis. *Radiol Infect Dis* 4(3):102-107, 2017
13. Solera J, Rodríguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Sáez L, Martínez-Alfaro E, Sánchez L, Sepulveda MA, Ruiz-Ribó MD: Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. *Antimicrob Agent Chemoth* 39(9):2061-2067, 1995
14. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HSZ: Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 18: 214-219, 1999