

Brusellozda Sinir Sistemi Tutulumu; Klinik Sınıflama, Tedavi ve Sonuçlar

Neurological Involvement in Brucellosis; Clinical Classification, Treatment and Results

Yusuf Ziya DEMİROĞLU¹, Tuba TURUNÇ¹, Sibel KARACA², Zülfikar ARLIER²,
Hikmet ALIŞKAN³, Şule ÇOLAKOĞLU³, Hande ARSLAN¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Ankara, Turkey.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Baskent University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey.

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 26.01.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 29.04.2011

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde izlenen nörobruselloz olgularında ortaya çıkan farklı klinik tabloların tanımlanması, kategorize edilmesi, demografik ve laboratuvar verilerinin sunulması amaçlanmıştır. 2003-2009 yılları arasında kliniğimizde bruselloz tanısı ile takip edilen 430 olgunun hastane kayıtları incelenmiş ve bu olgulardan 19 (%4.4)'unun nörobruselloz tanısı aldığı belirlenmiştir. Nörobruselloz olguları dört kategoride değerlendirilmiş; birinci grup menenjit (13 subakut/kronik menenjit, bir akut menenjit olmak üzere 14 olgu), ikinci grup ensefalomiyelit (biretane meningoensefalomiyelit, se-rebellar apse ve transvers miyelit olmak üzere üç olgu) olgularını içerirken, üçüncü gruba bir poliradi-küler nörit (Miller Fisher sendromu) ve dördüncü gruba intradural apsesi olan bir olgu dahil edilmiştir. Olguların 10 (%52.6)'u kadın, 9 (%47.4)'u erkek olup, yaşları 7-73 (ortalama: 48.8) yıl arasında değiş-mektedir. Olguların %47.4'ünde ateş, %26'sında ense sertliği, %5'inde bilinç bulanıklığı saptanmıştır. Onsekiz olguya lomber ponksiyon (LP) yapılmış; beyin omurilik sıvısı (BOS) analizlerinde ortalama be-yaz küre sayısı 113 lökosit/mm³, glukoz 45 mg/dl (normal değer eş zamanlı kan şekerinin 2/3'ü) ve protein 123 mg/dl (normal değerler 15-45 mg/dl) olarak saptanmıştır. LP yapılan tüm olgularda BOS'da *Brucella* antikorları standart tüp aglütinasyon (STA) testi ile pozitif bulunmuştur. Dört olguda kan kültüründe, bir olguda BOS kültüründe üreme olmuştur. Beş olguda kraniyal sinir tutulumu sap-tanmış; en çok 6. kraniyal sinir tutulumu gözlenmiştir. On dokuz olgunun üçü sekel (paraparezi, işitme

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya Demiroğlu, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Dadaloğlu Mahallesi 39. Sokak No: 6 01250 Yüreğir, Adana, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 532 742 5284, **E-posta (E-mail):** yusufziya2002@hotmail.com

kaybı, demans ve sfinkter disfonksiyonu) ile iyileşirken, 16 olguda tam iyileşme sağlanmıştır. Nörobrusellozda en sık subakut/kronik menenjit görülmekle birlikte, çok farklı nörolojik tablolara da rastlanılabilmektedir. Bruselloza bağlı menenjit olgularında, menenjitin klasik triadı (ateş, ense sertliği, bilinç bulanıklığı) nadir görüldüğünden, endemik bölgelerde açıklanmayan nörolojik bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında bruselloz mutlaka düşünülmelidir. Bununla birlikte nörobrusellozda sinir sisteminin etkilenen lokalizasyonunu, klinik tabloyu, patogenezi yansıtan bir sınıflamaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Nörobruselloz; *Brucella*; klinik bulgu; tanı; tedavi.

ABSTRACT

The aim of this retrospective study was to describe and to categorize different clinical pictures of patients with neurobrucellosis in our clinic, and present demographical and laboratory data about the patients. Hospital records of 430 patients with brucellosis between 2003 and 2009, were retrospectively reviewed. Out of 430 patients, 19 (4.4%) had neurobrucellosis. These patients were classified into four groups: Meningitis group (n= 14, 13 cases of subacute/chronic meningitis, one case of acute meningitis), encephalomyelitis group (n= 3, one case of meningoencephalomyelitis, one case of cerebellar abscess and one case of transverse myelitis), polyradicular group (n= 1, Miller-Fisher Syndrome), and others (n= 1, one case of intradural abscess). Ten patients (52.6%) were female, and the mean age of the patients was 48.8 years. About 47.4% of the patients had fever, 26% of the patients had neck stiffness and 5% of the patients were in an unconscious state. Out of 19 patients, 18 underwent lumbar puncture and they had positive brucella antibody test in cerebrospinal fluid (CSF) by standard tube agglutination method. *Brucella* spp. were grown in four patient's blood culture and one patient's CSF culture. There were cranial nerve involvement in five cases, the most frequent being the sixth cranial nerve. Out of 19 patients, three recovered with sequela (paraparesis, hearing loss, dementia and sphincter disfunction) and 16 patients recovered completely. Although neurobrucellosis is most frequently presented as subacute/chronic meningitis, it may be associated with different clinical pictures. The classical triad of meningitis (fever, neck stiffness, unconsciousness) is rarely seen in brucellosis-related meningitis. Brucellosis should be kept in mind in patients with unexplained neurological findings particularly in areas where brucellosis is endemic. In addition, a current classification of neurobrucellosis, related to involved location of nervous system, clinical picture and pathogenesis, is needed.

Key words: Neurobrucellosis; *Brucella*; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

GİRİŞ

Bruselloz, Orta Doğu, Hindistan, Meksika, Karayipler, Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika ülkeleri ile, ülkemizin de dahil olduğu Akdeniz havzasında (Portekiz, İspanya, İtalya, Yunanistan, Güney Fransa, Kuzey Afrika) halen endemik olan sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. *Brucella* türleri tarafından oluşturulan hastalık, enfekte hayvanlara direkt temas ya da enfekte hayvanın pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle insana bulaşmaktadır^{1,2}.

Bruselloza bağlı sinir sistemi tutulumu nörobruselloz olarak adlandırılmakta ve nörolojik tutulum oranının düşük olduğu (ortalama %5) ifade edilmektedir³⁻⁵. Ortaya çıkan nörolojik tablolar çok değişken olup, menenjit, ensefalit, miyelit-radikülönörit, beyin apsesi, epidural apse, granülom, demiyelinizasyon ve meningovasküler sendromlar şekin-

de olabilir¹. Brusellozun yol açtığı nörolojik tablolar çoğunlukla olgu sunumları şeklinde bildirilmiş; nörobruselloz olgularını değerlendiren çalışmalarda ise, birbirinden çok farklı sınıflamalar kullanılmıştır⁶⁻¹⁰. Bu konuda enfeksiyon hastalıkları ile nöroloji klinikleri arasında ortak bir dil oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, 2003-2009 yılları arasında kliniğimizde izlenen nörobruselloz olgularının klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 1 Mart 2003-10 Aralık 2009 tarihleri arasında bruselloz tanısı ile izlenen 16 yaşından büyük 430 olgunun dosyaları taranarak, aşağıda belirtilen klinik tanımlara göre bruselloza bağlı santral sinir sistemi (SSS) tutulumu tespit edilen 19 olgu değerlendirmeye alındı.

Klinik Tanılar

Bruselloz: Uygun klinik bulgular (yüksek ateş, eklem ağrısı, halsizlik, terleme, vb) varlığında serum *Brucella* standart tüp aglütinasyon (STA) testinin $\geq 1/160$ olması ve/veya kan kültüründe *Brucella* spp. üremesi ile bruselloz tanısı konuldu.

Bruselloza bağlı menenjit: Tanı, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda lenfosit hakimiyetinde pleositoz, protein artışı (normal değerler 15-45 mg/dl), şeker düşüklüğü (eş zamanlı kan şekerinin 1/2'sinden az olması); BOS kültüründen *Brucella* spp. izolasyonu ve BOS'da *Brucella* STA testinin herhangi bir titrede pozitif olmasıyla konuldu. Semptomların başlama süresi < 7 gün olan olgular akut, ≥ 7 gün olan olgular subakut/kronik menenjit olarak adlandırıldı.

Ensefalomiyelit: Tanı, BOS'da inflamasyon bulgularının yanı sıra beyin ve spinal kord manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminde, hem beyin parankiminde hem de servikal ve torakal spinal kordda yaygın patolojik sinyal değişiklikleri ve kontrast tutulumlarının saptanmasıyla konuldu.

Akut transvers miyelit¹¹: Tanı, bir hastada idrar yapma ve yürüme güçlüğü nedeniyle çekilen torakal vertebral MRG'de spinal kord T6-7 düzeyinde hiperintens lezyonlar görülmesi ve BOS incelemesiyle konuldu.

Miller Fisher Sendromu¹²: Tanı, bir hastada ataksi, oftalmopleji ve arefleksi bulgularının olmasıyla konuldu.

Klinik Uygulamalar

Nörolojik semptom ve bulguları olan, göz dibi değerlendirme ve/veya beyin görüntüleme lomber ponksiyon (LP) için herhangi bir kontrendikasyon olmayan tüm hastalara LP yapıldı.

Tüm olgulara beyin MRG uygulandı; klinik bulgulara göre gerektiğinde spinal kordun

da MRG ile incelemesi yapıldı. Ayrıca yine gerekli durumlarda, nöroloji, kulak burun boğaz ve göz hastalıkları uzmanlarının konsültasyonu ile elektromiyografi (EMG), somatosensöryal uyarılmış potansiyel çalışması (SEP), beyin sapı uyarılmış potansiyel (BAEP) ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) gibi nörofizyolojik çalışmalar ile odyogram ve görme alanı gibi testler uygulandı. Serebellar apse, intradural apse, epidural apse ve spondilodiskit olgularında tanı, MRG ile konuldu.

Mikrobiyolojik Yöntemler

Hastalara ait kan ve BOS örneklerinin kültürü, otomatize BACTEC 9050 kültür sisteminde (Becton-Dickinson, ABD) yapıldı ve izolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı¹.

Brucella antikorlarının varlığı, serum (1/20-1/1280 titrelerde) ve BOS (1/4-1/512 titrelerde) örneklerinde STA testiyle araştırıldı. Gerekli durumlarda Coombs serumu kullanılarak ya da serumların ileri dilüsyonlarında test tekrarlandı¹.

BULGULAR

Bu retrospektif değerlendirmede, 2003-2009 yılları arasındaki altı yıllık dönemde kliniğimizde bruselloz tanısı konulan olgularda nörobruselloz gelişme oranı %4.4 (19/430) olarak izlenmiştir. Olguların 10 (%52.6)'u kadın, 9 (%47.4)'u erkek olup, yaş ortalaması 48.8 ± 18 yıldır (Tablo I). Olguların 14 (%73.7)'ünün şehir merkezlerinde, 5 (%26.3)'ünün kırsal alanda ikamet ettiği saptanmıştır. Risk faktörü olarak, 13 (%68.4) olguda taze peynir tüketimi, 2 (%10.5) olguda hayvancılıkla uğraş öyküleri olduğu belirlenmiş, bir olgunun ise daha önce bruselloz geçirdiği öğrenilmiştir. Nörobruselloz olgularının demografik ve klinik özellikleriyle hastalığın prognozu Tablo I'de sunulmuştur.

Nörobruselloz olguları, tutulum yerleri ve klinik tablolarına göre; menenjit (akut ve subakut/kronik), ensefalomiyelit (meningoensefalomiyelit, serebellar apse, transvers miyelit), poliradikülonevrit (Miller Fisher sendromu), diğer (intradural apse) olmak üzere dört kategoriye ayrılarak değerlendirilmiştir. En sık görülen klinik tablonun menenjit olduğu (14/19; %74), diğer tabloların ise sadece birer (%5.2) hastada ortaya çıktığı izlenmiştir (Tablo I). Subakut/kronik menenjit tanısı konulan 13 olgunun beşinde (4, 5, 6, 10 ve 13 nolu olgular) spondilodiskit; ayrıca bu olgulardan üçünde (4, 5, 6 nolu olgular) epidural apse ve radikülopatinin tabloya eşlik ettiği belirlenmiştir.

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo II'de görülmektedir. Ortalama değerler alındığında; kan lökosit sayısı $8851 \pm 3261/\text{mm}^3$, CRP düzeyi 21.7 ± 21.7 mg/L, BOS lökosit sayısı $113.3 \pm 118.3/\text{mm}^3$, BOS glukozu 45.7 ± 22 mg/dl, BOS proteini 123.1 ± 76.4 mg/dl ve eş zamanlı kan şekeri 101.7 ± 23.1 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Dört (%21) olgunun kan kültüründe ve bir (%5.2) olgunun BOS kültüründe üreme saptanmış, ancak altı olgunun kan kültürü alınamadığı için değerlendirilememiştir. Olguların 18 (%95)'inde BOS *Brucella* STA testi pozitif bulunmuştur. Bir olguya (19 nolu olgu) L4 düzeyinde rezidü intradural kitle olması nedeniyle LP yapılamamış; bu hastanın tanısı, operasyon sırasında alınan biyopsi materyalinde kronik inflamasyon ve granülom yapıların saptanması ve serum *Brucella* STA testinin pozitif olmasıyla konulmuştur.

Tablo 1. Nörobruseloz Olgularının Demografik, Klinik Özellikleri ve Prognozları

Hasta no	Yaş/Cinsiyet	Başvuru şikayeti	Şikayetlerin süresi	Nörolojik bulgular	Klinik tanı	Prognoz
1	73/K	Şuur bulanıklığı, ateş, baş ağrısı	20 gün	Konfüzyon, ense sertliği	S/K-M	Şifa
2	53/E	Yüksek ateş, baş ağrısı, çift görme, işitme azlığı	22 gün	Sol 6. sinir paralizi + bilateral 8. sinir paralizi	S/K-M	Sekel (işitme kaybı)
3*	38/E	Çift görme, bulanık görme, baş ağrısı	1 ay	Sol 6. sinir paralizi + sol optik nörit	S/K-M	Şifa
4	73/K	Yürümede güçlük, bel ağrısı	1 ay	Paraparezi	S/K-M	Sekel (paraparezi)
5	73/K	Yürümede güçlüğü, baş ağrısı	1 ay	Paraparezi	S/K-M	Şifa
6	65/K	Baş ağrısı	3 ay	-	S/K-M	Şifa
7	30/E	Ateş, yürüme ve konuşma bozukluğu, vertigo	1 ay	Ataksi, serebellar testlerde bozulma	SA	Şifa
8	40/K	Yürüme güçlüğü, idrar inkontinansı, kabızlık	3 ay	Ense sertliği, paraparezi	ME	Sekel (demans + sfinkter disfonksiyonu)
9	65/K	Baş ağrısı, baş dönmesi	20 gün	-	S/K-M	Şifa
10	57/E	Baş ağrısı, bel ağrısı, uykusuzluk	2 ay	-	S/K-M	Şifa
11	47/K	Baş ağrısı, konuşma bozukluğu, üşüme-titreme	5 ay	-	S/K-M	Şifa
12*	39/E	Bacaklarda iğnenleme hissi, yürüme güçlüğü	4 ay	Spastik paraparezi	S/K-M	Şifa
13	68/E	Ateş, yürüme güçlüğü	3 ay	Paraparezi	S/K-M	Şifa
14	21/K	Baş ağrısı, çift görme	6 ay	Bilateral 6. sinir paralizi, ense sertliği	S/K-M	Şifa
15	59/E	Baş ağrısı, ateş, kusma	5 gün	Ense sertliği	A-M	Şifa
16	17/K	Çift görme, baş ağrısı, kusma	12 gün	Sol 6. sinir paralizi	S/K-M	Şifa
17	36/E	Yürüme güçlüğü, idrar yapmada zorluk	20 gün	Paraparezi	TM	Şifa
18	30/E	Çift görme, yürüme ve çiğneme güçlüğü	7 gün	Ataksi, ense sertliği, sağ total oftalmopleji (3, 4, 6. kraniyal) + sağda 7. paralizi	PRN	Şifa
19	47/K	Yürüme güçlüğü, bacaklarda ağrı	3 ay	Paraparezi, L1 seviyesi altında hipoestezi	IA	Şifa

* Olgu sunumu olarak yayınlanmıştır (bkz. 13 ve 14 nolu kaynaklar).

A-M: Akut menenjit, S/K-M: Subakut-kronik menenjit, ME: Meningoensefalomyelit, SA: Serebellar apse, TM: Transvers myelit, PRN: Poliradikülonervit (Miller Fisher sendromu), IA: Intradural apse.

Tablo II. Nörobruselloz Olgularının Laboratuvar Bulguları

Hasta no	Lökosit sayısı/mm ³	CRP (mg/L)	Serum STA	Kan kültürü	BOS hücre sayısı/mm ³ (% lenfosit)	BOS protein (mg/dl)	BOS/kan glukoz (mg/dl)	BOS STA	BOS kültürü
1	8740	25	1/1280	NA	20 (100)	78	47/101	1/64	-
2	5600	33	1/1280	+	20 (100)	52	49/79	1/8	-
3	5280	3	1/1280	NA	60 (90)	120	23/121	1/128	-
4	5540	19	1/640	NA	180 (80)	260	62/143	1/32	-
5	9760	96	1/1280	+	40 (75)	129	72/155	1/16	-
6	6130	14	1/1280	+	10 (100)	70	51/75	1/32	-
7	9700	10	1/1280	-	210 (80)	190	46/88	1/256	-
8	12.200	36	1/10.240	-	240 (68)	241	28/80	1/64	-
9	3510	4	1/10.240	NA	10 (100)	55	60/96	1/8	-
10	3630	26	1/1280	NA	10 (100)	36	57/91	1/8	-
11	10.500	3	1/1280	-	200 (80)	194	3/70	1/128	+
12	10.300	3	1/5120	NA	100 (80)	106	30/95	1/64	-
13	12.500	18	1/1280	-	10	256	80/120	1/32	-
14	10.000	10	1/1280	-	60 (80)	140	5/92	1/64	-
15	6100	33	1/320	+	150 (80)	33	68/112	1/8	-
16	11.900	4	1/320	-	410 (98)	140	27/88	1/64	-
17	13.900	15	1/1280	-	290	58	51/120	1/8	-
18	10.400	43	1/320	-	20	59	64/105	1/64	-
19	12.200	19	1/320	-	NA	NA	NA	NA	NA

CRP: C-reaktif protein, BOS: Beyin omurilik sıvısı, STA: Brusella standart tüp aglütinasyon, +: Pozitif, -: Negatif, NA: Alınmadı.

Hastaların tedavi şemaları değerlendirildiğinde; tüm hastaların rifampisin (600 mg/gün PO), doksisisiklin (200 mg/gün PO), seftriakson (4 g/gün IV), trimetoprim-sül-fametoksazol (TMP-SMZ; 2 x 160/800 mg PO), streptomisin (1 g/gün IM) ve siprof-loksasin (1000 mg/gün PO) gibi antibiyotiklerin ikili veya üçlü kombinasyonlarını en az altı ay süreyle aldıkları belirlenmiştir. Spondilodiskit ve epidural apsesi olan olgu-ların tedavisine ise streptomisin, rifampisin, doksisisiklin kombinasyonu ile başlanıp, üç hafta sonra streptomisin kesilerek yerine TMP-SMZ eklenmiştir. Diğer olgularda ise genellikle seftriakson, doksisisiklin ve rifampisin ile tedaviye başlanıp, birinci ayın so-nunda seftriakson kesilerek yerine TMP-SMZ başlanmıştır. Üç olguda gastrik intole-rans nedeniyle doksisisiklin yerine kombinasyonlara siprofloksasin eklenmiştir. Tedavi sonunda 16 (%84) olguda tam iyileşme sağlanırken, 3 (%16) olguda sekel kalmıştır (Tablo I).

TARTIŞMA

Brusellozun komplikasyonlarının değerlendirildiği olgu sayısı fazla olan retrospektif çalışmalarda nörolojik tutulum %1.7-7 arasında bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁸. Çalışmamızda da saptanmış olan %4.4 oranı bu verilerle uyumludur. Bodur ve arkadaşları⁹ tarafından yapılan 73 bruselloz olgusunun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ise, %17.8 gibi yüksek oranda nörolojik tutulum saptanmıştır. Bu durumun çalışmanın yapıldığı hastanenin referans hastane olması veya çalışmanın prospektif yapılmış olması nedeniyle psikiyatrik şikayetleri ön planda olan hastaların da gözden kaçırılmamış olmasına bağlı olabileceği, çalışmayı yapan yazarlar tarafından belirtilmiştir⁹.

Çalışmamızda nörobruselloz tanısı konulan olguların yaş aralığı 17-73 yıl olup, olguların %52.6'sının kadın olduğu görülmüştür. Farklı çalışmalarda farklı cinsiyetlerin predominant olduğu bildirilmesine karşın, nörobrusellozda herhangi bir cinsiyetin dominantlığı söz konusu değildir^{8,9,19}. Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması (48.8 ± 18 yıl) ülkemizden yapılan diğer çalışmalara göre biraz yüksek bulunmuştur^{8,9}.

Hastalarımızın nörolojik muayenesinde %31.5'inde paraparezi, %26.3'ünde ense sertliği, %26.3'ünde kraniyal sinir tutulumu ve %5.3'ünde bilinç bulanıklığı saptanmıştır. Menenjitin klasik triadı (ense sertliği, ateş, bilinç bulanıklığı) sadece bir hastada izlenmiştir. Yetkin ve arkadaşları⁸ da yaptıkları çalışmada hastaların sadece %27.3'ünde ense sertliğini saptamışlardır. Bu bulgular bruselloza bağlı menenjitten şüphelenmek için mutlaka meninks irritasyon belirtilerinin aranmasının doğru olmayacağını göstermektedir.

Bruselloza bağlı sinir sistemi tutulumunda görülen klinik tabloların kategorize edilmesi her çalışmada farklı olarak yapılmıştır (Tablo III)^{6,9,19,20}. Bazı çalışmalarda ise hastaların klinik bulguları verilmiş ancak herhangi bir sınıflama yapılmamıştır^{8,11}. Klinik sınıflama yapılan çalışmalar arasında Shakir ve arkadaşlarının⁶ yaptığı çalışma klinik sınıflama ile prognoz arasında ilişki kurması açısından önemlidir. Bu araştırmacılar, meningoensefalit grubuna akut başlayan, bilinç değişikliği olan, menenjit kliniği ön planda olan ve BOS'da lenfosit hakimiyeti saptanan hastaları dahil etmişlerdir⁶. Diğer iki gruba (poliradikülönöropati ve difüz SSS tutulumu) ise, daha çok kronik başlangıçlı ve paraparezi, sırt ağrısı, arefleksi ve kraniyal sinir tutulumu olan olguları almışlardır. En iyi prognozun meningoensefalit grubunda, en kötü prognozun difüz SSS tutulumunda olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda, sekel ile iyileşen üç olgunun ikisi menenjit grubunda, biri ensefalomi-

Tablo III. Farklı Çalışmalardaki Nörobruselloz Sınıflamalarının Karşılaştırılması

Bodur ve ark ⁹	Shakir ve ark ⁶	Abdolbagi ve ark ¹⁹	Fincham ve ark ²⁰	Bu çalışma
Akut menenjit	Meningoensefalit	Meningoensefalit	Meningoensefalit	Menenjit
Kronik menenjit	Poliradikülönöropati	Menenjit	Subaraknoid kanama	Ensefalomyelit
	Difüz tutulum	Poliradikülöpati	Miyelit	Poliradikülonevrit
		Beyin apsesi	Periferel nörit	Diğer
		Epidural apse		(intradural apse)

yelit grubunda yer almaktadır. Ancak, ensefalomiyelit grubundaki hasta ciddi sekel (erken demans ve sfinkter disfonksiyonu) ile iyileşmiştir. Bu durum Shakir ve arkadaşları⁶ tarafından belirtilen difüz SSS tutulumu durumunda kötü prognoz görülür tespiti ile uyumludur. Brusellozun yol açtığı çok farklı nörolojik tablolar tanımlanmış olmasına karşın, genel kabul görmüş bir sınıflamanın yapılamamış olması çalışmaların karşılaştırılmasında ve prognozun ön görülmesinde sorunlara yol açmaktadır.

Çalışmamızda en sık görülen nörolojik tablo %68.4 (13/19) oranı ile subakut/kronik menenjit olmuştur. Bu bulgu, diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^{6,9,19}. Bodur ve arkadaşlarının⁹ değerlendirdiği 13 olgunun 10'una kronik menenjit tanısı konmuş, Abdolbagi ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasında ise 31 nörobruselloz olgusunun 14'ü meningoensefalit, 12'si menenjit tanısı almıştır. Shakir ve arkadaşları⁶ tarafından yapılan çalışmada da 19 olgunun sekizi meningoensefalit ile izlenmiştir. Abdolbagi ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasında 31 olgunun sadece 13'üne beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ya da MRG yapıldığı; Shakir ve arkadaşlarının⁶ çalışmasında da -eski olduğu için- tüm olgulara sadece beyin BT yapıldığı bildirilmiştir. Bu durum adı geçen çalışmalarda meningoensefalit tanısının klinik bulgular ile konulduğunu ifade etmektedir. Dolayısıyla bu olguların aslında bir kısmı, sınıflamamızda menenjit grubuna dahil olabilecek hastaları ifade etmektedir. Çalışmamızda tüm hastalara beyin MRG incelemesi yapılmış; sadece beyin parankimi ve/veya beyincik ve/veya spinal kordda MRG ile parankim tutulumu gösterilen olgular ensefalomiyelit grubuna dahil edilmiştir.

Guillain-Barre sendromu (GBS)'nin bir varyantı olan Miller Fisher sendromu (MFS), ataksi, oftalmopleji ve arefleksi ile karakterize inflamatuvar bir nöropatidir¹². GBS olgularının yaklaşık 2/3'ünde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit öyküsü mevcuttur ve GBS ile *Brucella melitensis* arasında bir ilişki olabileceğini düşündüren olgu raporları bildirilmiştir²¹⁻²³. GBS'nin patogeneğinde gangliyosidlere karşı oluşan antikorlar suçlanmaktadır²¹. Bir hayvan çalışmasında da *B. melitensis*'in yüzeyinde eksprese olan gangliyosid benzeri moleküllere karşı GM1 gangliyosid antikorları geliştiği ve farelerde ekstremitelerde güçsüzlük ve ataksi benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiştir²⁴. Buna karşın bizim çalışmamızda, MFS tanısı ile izlenen olguda antigangliyosid antikorları negatif bulunmuştur.

Nörobruselloz hastalarının BOS incelemelerinde lenfositik pleositoz ve orta düzey protein yüksekliği gözlenir^{1,6,8,9}. Hastalarımızın BOS incelemelerinde de, lenfosit hakimiyetinde pleositoz ve protein düzeyinde yükselme saptanmıştır. Benzer BOS bulguları aynı zamanda bir başka kronik menenjit nedeni olan tüberküloz menenjitte de görülebilir²⁵. Bu nedenle, ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda, *Brucella* STA testi BOS örneği ile birlikte mutlaka serumda da çalışılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü 1986 yılında, bruselloz tedavisi için doksisisiklin (2 x 100 mg PO) + rifampisin (600-900 mg/gün PO) uygulamasını önermiştir²⁶. Ancak 2006 yılında altın standart olarak kabul edilen tedavi şeması; doksisisiklin (2 x 100 mg PO, altı hafta) + streptomisin (15 mg/kg/gün IM, 2-3 hafta) kombinasyonu şeklindedir^{26,27}. Buna karşın nörobruselloz tedavisi için yapılmış kontrollü, randomize bir çalışma yoktur. Genel kabul

gören protokol, doksisisiklin ile birlikte kan-beyin bariyerini geçebilen iki ya da üç ilacın (rifampisin, TMP-SMZ, seftriakson gibi) kombine olarak birkaç ay (3-12 ay) uygulanmasıdır^{1,8-10,19}. Bizim değerlendirdiğimiz hastalar da, adı geçen antibiyotiklerin genellikle üçlü kombinasyonları ile en az altı ay süreyle tedavi edilmiştir.

Nörobrusellozun prognozu iyidir, ancak bazen kalıcı nörolojik bozukluklar görülebilmektedir^{3,7}. Gül ve arkadaşları tarafından ülkemizden bildirilen 187 nörobruselloz olgusunun değerlendirildiği çalışmada mortalite oranı %0.5 olarak tespit edilmiştir²⁸. Yetkin ve arkadaşları⁸ 20 olgunun ikisinde, Bodur ve arkadaşları⁹ ise 13 olgunun birinde sekel (işitme kaybı) bildirmişlerdir. Çalışmamızda da biri ağır olmak üzere 3 (%16) olguda sekel gelişmiştir.

Sonuç olarak, bruselloza bağlı sinir sistemi tutulumunda en sık subakut/kronik menenjit görülmekle birlikte, çok farklı nörolojik tablolar da ortaya çıkabilmektedir. Bruselloza bağlı menenjit olgularında menenjitin klasik triadı (ateş, ense sertliği, bilinç bulanıklığı)'nın nadiren görüldüğü dikkate alınmalı ve endemik bölgelerde açıklanmayan nörolojik bulguları olan hastalarda bruselloz ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca, nörobrusellozda sinir sisteminin etkilenen lokalizasyonunu, klinik tabloyu ve patogenezi yansıtan bir sınıflamaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella* species, pp: 2669-74. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Where is brucellosis usually found? Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/brucellosis_g.htm.
3. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis 1992; 15(4): 582-90.
4. Bouza E, Garcia de la Torre M, Parras F, Guerrero A, Rodriguez-Creixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. Rev Infect Dis 1987; 9(4): 810-22.
5. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352(22): 2325-36.
6. 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): 213-23.
7. al Deep SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG. Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome. Neurology 1989; 39(4): 498-501.
8. Yetkin MA, Bulut C, Erdiñ FŞ, Oral B, Tulek N. Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis. Int J Infect Dis 2006; 10(6): 446-52.
9. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Çolpan A, Çevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in endemic area of brucellosis. Scand J Infect Dis 2003; 35(2): 94-7.
10. Gul HC, Erdem H, Gorenk L, et al. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases. Intern Med 2008; 47(11): 995-1001.
11. Pandit L. Transverse myelitis spectrum disorders. Neurol India 2009; 57(2): 126-33.
12. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. Muscle Nerve 2007; 36(5): 615-27.
13. Karakurum Goksel B, Yerdelen D, Karatas M, et al. Abducens nerve palsy and optic neuritis as initial manifestation in brucellosis. Scand J Infect Dis 2006; 38(8): 721-5.

14. Karaca S, Demiroglu YZ, Karataş M, Tan M. Acquired progressive spastic paraparesis due to neurobrucellosis: case report. *Acta Neurol Belg* 2007; 107(4): 118-21.
15. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75(4): 195-211.
16. Gür A, Geyik MF, Dikici B, et al. 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.
17. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2011; 14(6): e469-78.
18. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yildiz O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 2002; 32(9): 485-93.
19. Haji-Abdolbagi M, Rasooli-Nejad M, Jafari S, Hasibi M, Soudbakhsh A. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: review of 31 cases. *Arch Iran Med* 2008; 11(19): 21-5.
20. Fincham RW, Sahs A, Jyont RJ. Protean manifestations of nervous system brucellosis: case histories of wide variety of clinical forms. *JAMA* 1963; 184: 269-75.
21. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: An update. *J Clin Neurosci* 2009; 16(6): 733-41.
22. Al-Eissa YA, Al-Herbis AS. Severe hypertension: an unusual presentation of Guillain-Barré syndrome in a child with brucellosis. *Eur J Pediatr* 1996; 155(1): 53-5.
23. Namiduru M, Karaoglan I, Yılmaz M. Guillain-Barré syndrome associated with acute neurobrucellosis. *Int J Clin Pract* 2003; 57(10): 919-20.
24. Watanabe K, Kim S, Nishiguchi M, Suzuki H, Watara M. *Brucella melitensis* infection associated with Guillain-Barré syndrome through molecular mimicry of host structures. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 45(2): 121-7.
25. Fitzgerald D, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*, pp: 2852-86. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
26. Joint WHO/FAO Expert Committee of Brucellosis. 6th report. *WHO Tech Rep Ser* 1986; 740: 1-132.
27. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med* 2007; 4(12): e317.
28. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis* 2009; 13(6): e339-43.