

Meningoensefalit Komplikasyonu ile Seyreden Bir Bruselloz Olgusu

Nail Özgüneş, Nüket Ceylan, Saadet Yazıcı, A. Canan Üçışık, Tahir Ceylan

Özet: Tanısı klinik seyirle ve serolojik olarak konulan, altı haftalık doksisisiklin+rifampisin tedavisinin bitiminden bir hafta sonra ateş ve eklem ağrısı ile nöks görülen ve aynı kombinasyonla ikinci altı haftalık tedaviye alınan brusellozlu hasta, bu ikinci kürün tamamlanmasından on gün sonra meningoensefalit tanısıyla kliniğimize yatırılmıştır. Hastanın beyin-amurilik sıvısında *Brucella melitensis* tip II üremiştir. Hastada merkezi sinir sistemi infeksiyonu söz konusu olduğu için kültür sonucu beklenmeden seftriakson+kotrimoksazol başlanmış ve hasta kısa sürede düzelmiştir. Pek tavsiye edilmediği bilinmekteyse de Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyogramında süşun, doksisisikline hassas, fakat rifampisine dirençli olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, meningoensefalit, nörobruselloz.

Summary: *Brucellosis complicated with meningoencephalitis. A case report. We want to present a rare case of Brucella meningoencephalitis who had been hospitalized with vomiting and drowsiness. She had a clinically and serologically proven diagnosis of brucellosis 12 weeks before the admission. Initially she had given a combination of doxycycline plus rifampin therapy for 6 weeks. Then, she had arthralgias and fever and a second course of treatment for 6 weeks had been administered. 10 days after the completion of the therapy he admitted with complaints of vomiting and drowsiness. On cerebrospinal fluid (CSF) cultures Brucella melitensis type II has been isolated and ceftriaxone plus cotrimoxazole therapy was started and the patient recovered immediately. In spite of objections on the value of Kirby-Bauer disk diffusion test to detect the sensitivity of Brucella organisms, the bacteria was found sensitive to doxycycline but resistant to rifampin.*

Key Words: *Brucellosis, meningoencephalitis, neurobrucellosis.*

Giriş

Bruselloz Türkiye'de çok yaygın görülen, çeşitli klinik formlarla multisistemik olarak karşımıza çıkabilen bir hastalıktır.

Aköt brusellozun komplikasyonları vakaların % 1-30'unda bildirilmiştir. *Brucella suis* veya *Brucella abortus* ile infeksiyonda, tanısı konulup birkaç hafta içinde tedavisine başlanan hastalarda komplikasyon oranı % 1'den azdır. Fakat bu oran spesifik antibiyotik tedavisinin başlangıcı 60 günden uzunsa artar. Komplikasyonlar her bir organ sistemini etkileyebilir.

Nörolojik komplikasyonlar olarak, meningoensefalit, myelit, parazi, parestezi, depresyon ve psikoz görülebilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu hastaların % 2-5'inde görülebilir ve genellikle akut meningoensefalit vardır. Enteresan olarak meningeal tutulumu olan vakaların sadece % 33'ünde ense sertliği görülür. Menenjitin kronik formları da rapor edilmiştir; ancak nadirdir. Pek çok vakada BOS'ta lenfositik hücreler, protein artışı ve normal glikoz seviyesiyle birlikte. BOS kültüründe nadiren organizma elde edilebilir (1-3). Sağaltımsız olarak hastalık birkaç hafta ile 2-4 ay, bazen bir yıl sürebilir. Hastalıktan sonra kısmi bir bağışıklık oluşur.

Olgu

Bakteriyoloji Laboratuvarında biyolog olan 29 yaşında bayan hasta, Nisan 1993'te sağ kasıkta ve kalçada ağrı şikayetiyle Fizik Tedavi Polikliniğine başvurmuş; yapılan tetkiklerinde orta derecede eritrosit sedimentasyon hızı artışı dışında patolojik bir durum saptanmamıştı. Fizik Tedavi Kliniğince öngörülen antiinflamatuar ilaçlarla ağrıları gittikçe azalarak geçen hasta 15 gün sonra bu kez sağ dizde ağrı ve hafif şişlikle birlikte hafif ateş şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde 37.5°C ateş dışında önemli bir özellik tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı 34 mm/saat, SGOT 64 Ü/l, SGPT 80 Ü/l bulundu, diğer biyokimyasal testler normaldi. *Brucella*

lam aglütinasyonu (rose Bengal) testi pozitif; *Brucella* standard tüp aglütinasyon (STA) testi de 1/160 dilüsyonda pozitif bulundu. Rifampisin+doksisisiklin tedavisi sonunda klinik ve serolojik düzelme oldu. Ancak tedavinin yedinci günü ortaya çıkan relaps belirtileri nedeniyle ikinci kür tedavi aynı kombinasyonla yapıldı. Bu arada çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde patolojik durum saptanmadı. İkinci kür tedavi bitiminde on gün sonra hasta şiddetli kusma, baş ağrısı ve şuur bulanıklığı ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın koopere olmadığı görüldü. 38°C ateş ve şüpheli ense sertliği dışında sistem muayeneleri normaldi. Patolojik refleks tespit edilmedi. Meningeal iritasyon bulguları bulunmamasına rağmen giderek şuur bulandığı için lomber ponksiyon (LP) yapıldı.

BOS renksiz ve berrak, basınç hafif artmış, Pandy reaksiyonu (++) pozitif, hücre 223/mm³ (% 75 lenfosit, % 25 polimorfonikler lökosit), protein % 155 mg, glikoz % 20 mg (eşzamanlı kan glikozu % 132 mg), klorür 114 mEq/l olarak bulundu. BOS kanlı ve çikolatamsı agarlara ve Löwenstein-Jensen besiyerine ekildi. BOS'ta rose Bengal lam aglütinasyonu testi ve *Brucella* STA testi negatif sonuç verdi. Aynı gün hastaya yapılan ekokardiyografi ve EEG normal bulundu.

Bu BOS bulguları ışığında aksini ispat etmek mümkün olmadığı için antiödem tedavi ile birlikte tüberküloz menenjit tedavisine başlandı. Antitüberküloz tedavinin altıncı gününde % 5 CO₂'li ortamdaki çikolatamsı agarda üreme gözlemlendi. Bu mikroorganizmanın *Brucella* olduğu kanısı ile antitüberküloz tedavi kesilerek seftriakson + kotrimoksazol başlandı. Bu sırada BOS'ta *Brucella* aglütinasyonu indirekt Coombs testi ile tekrarlandı ve 1/160 dilüsyonda pozitif bulundu. Elde edilen süş, Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nce *Brucella melitensis* tip II olarak adlandırıldı. On beş gün sonra yapılan üçüncü LP'de basınç normal, BOS renksiz ve berrak, Pandy reaksiyonu negatif, hücre 11/mm³ (% 100 lenfosit), protein % 44 mg, glikoz % 20 mg (eşzamanlı kan glikozu % 82 mg), klorür 123 mEq/l tespit edilmedi. Üzerine idame tedavisini sağlamak amacıyla hassas olduğu tespit edilen siprofloksasin 2x500 mg/gün PO olarak üç ay kullanıldı.

İrdeleme

Son yıllarda ülkemizin coğrafi özellikleri dolayısıyla çok sayıda bruselloz olgusu izleme olanağını bulduk. Bunlarda son bir yıl dışında genellikle tedaviye direnç ve komplikasyona rastlamadık. Burada sunulan olgu, ciddi ve komplikasyonlu seyreden ilk bruselloz olgusu olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'nün de tavsiyeleri üzerine son zamanlarda seçilecek ikili tedavi kombinasyonu doksisisiklin+rifampisindir (1-3,5-7). Çoğu kez olduğu gibi, yine çok silik semptomlarla karşımıza çıkan bu olguda bu kombinasyon seçilmiştir. İki kür tedavi sonunda klinik olarak iyi yanıt alınmasına rağmen tedavinin kesilişinden on gün sonra meningoensefalit komplikasyonu gelişmesi antibiyotik baskısından kurtulan bakterilerin aktive olduğunu düşündürmüştür.

Burada bir rezistansın söz konusu olduğu muhakkaktır. Her ne kadar güç üreyen bir bakteri olan *Brucella*'nın disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılığının saptanmasının uygun olmadığı biliniyorsa da (5) olgumuzdaki aciliyeti göz önüne olarak denediğimiz bu metod ile iyi sonuç alınabilmiştir. Şöyle ki ilk 24 saatte pek seçilemeyen koloniler, 48 saat sonra dikkatli bir inceleme ile ince üremeler şeklinde tespit edilmiş ve zon yeterince görülebilmisti. Seri pasajlar sonunda ise bakteri 24 saatte koloni oluşturmaya başlamıştı. Elde ettiğimiz antibiyogram sonucunda rifampisine direnç belirlenmesi, doksisisikline ise bakterinin duyarlı olması, oluşan bu komplikasyonda rifampisini sorumlu tutmamız gerektiğini göstermektedir. Bakteri rifampisine dirençli olduğundan MSS'ne ulaştığında bu tabloyu oluşturma olanağı bulmuştur.

Doksisisiklinin rutin dozlarda BOS'a yeterince geçmediği bilinmektedir. Bu aşamada MSS brusellozu tedavisinde ilaç seçimi oldukça kısıtlıdır. Genellikle *Brucella* bakterilerine etkili olabilen ve BOS'a geçebilen ilaçların sayısı çok düşüktür. Bu gibi durumlarda üçüncü kuşak sefalosporinler, fluorokinolonlar, kotrimoksazol ve rifampisin önerilmektedir (4,6-9).

Çok merkezli olarak yapılan uluslararası bir çalışmada tetrasiklin+streptomisin ile rifampisin+doksisisiklin kombinasyonları arasında tedavinin etkinliği ve relaps yönünden bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ayaz ve arkadaşları (10)'nın yaptığı çalışmada bu kombinasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine bruselloz tedavisinde değişik kombinasyonlarla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Baydar ve arkadaşları (11)'nin yaptığı bir çalışmada, streptomisin+tetrasiklin kombinasyonu

% 27 oranında relaps görülürken, rifampisin+doksisisiklin kombinasyonunda % 3.3 oranında relaps bildirilmiştir. Aynı çalışmada ofloksasin tedavisiyle % 10 oranında relaps görülmüş, bir olguda ise tedaviye yanıt alınmamıştır.

Bizim olgumuzda seftriakson ve ofloksasin tedavisiyle olumlu sonuç alınmıştır. İki yıl boyunca relaps görülmemiştir. Bu suşla yapılan laboratuvar çalışmalarında meydana gelen bir laboratuvar enfeksiyonunda hemokültürden izole edilen suş için de benzer in vitro direnç tespit edilmiş olup, bunda streptomisin+doksisisiklin kombinasyonu ile iyi sonuç alınmıştır.

Kaynaklar

1. Mikolich DJ, Boyce JM. *Brucella species*. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1735-41
2. Gotuzzo E, Cellillo C. *Brucella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1513-8
3. Willke A, Palabıykoğlu I, Gültan K. A case with neurobrucellosis. [Abstract] In: Tümbay E, Hilmi S, Ang Ö, eds. *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*. İzmir: Ege University Press, 1991: 179
4. Montazeri A. Brucellosis of central nervous system and study of 12 cases [Abstract]. In: Tümbay E, Hilmi S, Ang Ö, eds. *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*. İzmir: Ege University Press, 1991: 178
5. Kılıç D, Kurt H, Sözen TH, Kandirci S. Kan kültürlerinde izole edilen *Brucella* cinsi bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları ve klinik yönden değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 1994; 8: 59-62
6. Fincancı M, Özyürek S. Bir olgu nedeniyle *Brucella* menenjit. *İnfeks Derg* 1990; 4: 467-70
7. Sipahioğlu Ü, Çakırlı İN. Brusellozda santral sinir sistemi tutulumu. *İnfeks Derg* 1990; 4: 503-8
8. Eraksoy M, Boyacıyan A, Eraksoy H, Çalangu S. Cefotaxime in the treatment of neurobrucellosis: a case report. *J Chemother [Suppl]* 1991; 4: 463-5
9. Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Serhathoğlu S, Ocak S, Müngen B. Kronik reküran *Brucella* meningoensefaliti: bir olgu bildirisi. *Klimik Derg* 1993; 6: 42-4
10. Ayaz C, Hoşoğlu S, Antürk S. Akut bruselloz tedavisinde streptomisin-tetrasiklin ile rifampisin-doksisisiklin kombinasyonlarının karşılaştırılması. *İnfeks Derg* 1992; 6: 279-81
11. Baydar İ, Sırmatel F, Balcı İ, Türker M, Namıduru, Baydar S. 120 bruselloz olgusunun farklı ilaç kombinasyonları ile tedavilerinin sonuçları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1993; 23: 8-11