

MENENJİTLİ BİR OLGUDA *BRUCELLA* VE TÜBERKÜLOZ KOENFEKSİYONU

A MENINGITIS CASE OF *BRUCELLA* AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION

Hasan KARSEN¹, Mustafa Kasım KARAHOCAGİL¹, Hasan IRMAK², Ali Pekcan DEMİRÖZ²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara. (hirmak@hotmail.com)

ÖZET

Ülkemiz, önemli halk sağlığı sorunları olan gerek bruselloz gerekse tüberküloz için endemik bölgeler içinde yer almaktadır. Her iki etken tarafından oluşturulan menenjit tablosu ise, klinik ve laboratuvar bulguları açısından birbirine benzemekte ve karıştırılabilmektedir. Bu raporda, menenjit tanısı konulan bir hastada tespit edilen *Brucella* ve tüberküloz koenfeksiyonu sunulmaktadır. Hayvancılıkla uğraşan 19 yaşında bir kadın hasta, şiddetli baş ağrısı, kusma, ateş, şuur bulanıklığı, meningeal irritasyon bulguları ve diplopi yakınmalarıyla kliniğimize başvurmuştur. Başlangıçta hastaya, anamnez (hayvancılıkla uğraşma, çiğ süt ürünleri tüketimi, 4-5 aydır brusellozla uyumlu klinik bulguların varlığı), fizik muayene bulguları ve beyin omurilik sıvısı (BOS) laboratuvar bulguları ile *Brucella* menenjit tanısı konulmuştur. BOS ve kan kültürlerinde *Brucella* spp. üremesi olmayan hastanın BOS'unda 1/80, serumunda 1/640 titrede standart tüp aglütinasyon (STA) testi ile *Brucella* antikor pozitifliği mevcuttur. Seftriakson, rifampisin ve doksisisiklin tedavisi başlanan hastada, ikinci günün sonunda klinik düzelmeye başlaması ve ajitasyon ve şuur bulanıklığının devam etmesi üzerine tekrar alınan BOS örneğinin incelemesinde asidorezistan bakteri pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgulara göre hastaya *Brucella* ve tüberküloz koenfeksiyonu ön tanısı konularak, tedavi seftriakson, streptomisin, rifampisin, izoniazid ve morfozinamid şeklinde değiştirilmiştir. Tüberküloz menenjit tanısı, alınan BOS kültüründe (BACTEC, Becton Dickinson, ABD) 14. günde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi üzerine doğrulanmıştır. Tedavinin birinci ve üçüncü aylarında yapılan kontrollerde, klinik ve BOS bulgularının düzeldiği gözlenmiş, herhangi bir şikayeti kalmayan hasta izleme alınmıştır. Olgumuz, *Brucella* ve tüberküloz menenjitinin bir arada görülmesi nedeniyle nadir saptanan bir olgu olup, bu enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde bu tür koenfeksiyonların görülebileceğinin akılda tutulması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Brucella*, *Brucella* menenjit, tüberküloz, tüberküloz menenjit, koenfeksiyon.

ABSTRACT

Turkey is located at an endemic area for brucellosis and tuberculosis which are both important public health problems. Meningitis caused by *Brucella* and *Mycobacterium* spp. may be confused since the clinical and laboratory findings are similar. In this report, a meningitis case with *Brucella* and tuberculo-

sis co-infection has been presented. A 19 years old woman was admitted to our clinic with severe headache, fever, vomiting, meningeal irritation symptoms, confusion and diplopia. The patient was initially diagnosed as *Brucella* meningitis based on her history (stockbreeding, consuming raw milk products, clinical symptoms concordant to brucellosis lasting for 4-5 months), physical examination and laboratory findings of cerebrospinal fluid (CSF). Standard tube agglutination test for brucellosis was positive at 1/80 titer in CSF and at 1/640 titer in serum, whereas no growth of *Brucella* spp. was detected in CSF and blood cultures. Antibiotic therapy with ceftriaxone, rifampicin and doxycyclin was started, however, there was no clinical improvement and agitation and confusion of the patient continued by the end of second day of treatment. Repeated CSF examination yielded acid-fast bacteria. The patient was then diagnosed as meningitis with double etiology and the therapy was changed to ceftriaxone, streptomycin, morphozinamide, rifampicin and isoniazid for thirty days. Tuberculosis meningitis was confirmed with the growth of *Mycobacterium tuberculosis* on the 14th day of cultivation (BACTEC, Becton Dickinson, USA) of the CSF sample. On the 30th day of treatment she was discharged on anti-tuberculous treatment with isoniazid and rifampicin for 12 months. The follow-up of the patient on the first and third months of treatment revealed clinical and laboratory improvement. Since this was a rare case of *Brucella* and tuberculosis co-infection, this report emphasizes that such co-infections should be kept in mind especially in the endemic areas for tuberculosis and brucellosis.

Key words: *Brucellosis, Brucella meningitis, tuberculosis, tuberculous meningitis, coinfection.*

GİRİŞ

Bruselloz, gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de hâlâ önemini koruyan zoonotik bir hastalık olup, özellikle kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan kişilerde önemli bir halk sağlığı sorunudur¹. Menenjit, brusellozun nadir ancak önemli bir komplikasyonudur². Tüberküloz ise, yine ülkemizde ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüberküloz menenjitli de tüberkülozun mortalite ile sonuçlanabilen en önemli komplikasyonudur³.

Brucella menenjitli ve tüberküloz menenjitli, klinik ve laboratuvar bulguları açısından birbirine benzeyen ve bu nedenle karıştırılabilen önemli iki klinik tablodur. Bu raporda, *Brucella* ve tüberküloz koenfeksiyonu olan ve tedaviyle düzelen menenjitli bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Hayvancılıkla uğraşan 19 yaşında kadın hasta, 20 gün önce başlayıp son bir haftadır şiddetlenen baş ağrısı, fışkırır tarzda kusma, sol gözde içe kayma, çift görme (diplopi), son iki gündür başlayan ajitasyon ve şuur bulanıklığı yakınmaları nedeniyle kliniğe yatırıldı. Anamnezinde, hastaya daha önce başvurduğu klinikte sinüzit ön tanısıyla antibiyotik verildiği, özgeçmişi sorgulandığında, çiğ sütten taze peynir imal edip yedikleri, ayrıca besledikleri hayvanların bazılarında sık sık yavru atma öyküsü olduğu, hayvanların et ve süt verimlerinin düşük olduğu öğrenildi. Anamnez derinleştirildiğinde, hastanın 4-5 ay önce başlayan bel, diz ve omuz eklemlerinde ağrı, iştahsızlık, zayıflama ve geceleri aşırı terleme şikayetlerinin mevcut olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; genel durumu kötü, şuuru kapalı, ateşi 37.4°C, arteryel kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 90/dakika, solunum sayısı 20/dakika ve meningeal irritasyon bulguları (ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky) pozitif olarak tespit edildi. Laboratuvar analizlerinde; lökosit sayısı: 6500/mm³,

hemoglobin: 11.8 g/dl, hematokrit: %35, trombosit: 152.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 8 mm/saat, CRP: < 3.25 mg/l, ALT: 16 IU/l, AST: 45 IU/l, total bilirubin: 2.13 mg/dl, kan elektrolitleri ve diğer biyokimyasal tetkikler normal sınırlarda bulundu. Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın görünümü ksantokromik, basıncı 240 mmH₂O olup, lökosit sayısı: 80/mm³ (%80'i lenfosit), protein: 2080 mg/dl, glukoz: 17 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 110 mg/dl) olarak tespit edildi. Serumda Rose Bengal testi pozitif idi ve standart tüp aglütinasyon testi (STA, Cromatest, Linear Chemicals Montgat, Spain) ile *Brucella* serum antikor titresi 1/640, BOS antikor titresi ise 1/80 pozitif olarak saptandı. BOS/serum STA indeksi 1/8 (0.125) olarak tespit edildi. BOS ve kan kültürlerinde *Brucella* spp. üremesi olmadı. Hastanın tüberkülin (PPD) testi de negatif olarak değerlendirildi. Radyolojik incelemelerde; akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve kraniyal manyetik rezonans (MR) inceleme bulguları normal olarak belirlendi.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile hastaya *Brucella* menenjitisi tanısı konularak, seftriakson (2 x 2 g/gün, IV), rifampisin (1 x 600 mg/gün, enteral) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün, enteral) ile antibakteriyel tedavi başlandı. Tedavinin ikinci günü sonunda hastanın ajitasyonu ve şuur bulanıklığının devam etmesi üzerine lomber ponksiyon ile alınan BOS'un asidorezistan bakteri (ARB) yönünden incelemesinde ARB pozitif bulundu. Aynı BOS örneğinden BACTEC (Becton Dickinson, USA) otomatize kültür sistemine ekim yapıldı. Bu bulgulara göre hastada *Brucella* menenjitisi ve tüberküloz menenjitis koenfeksiyonu ön tanısı konularak, tedavi seftriakson (2 x 2 g/gün, IV), streptomisin (1 x 1 g/gün, IM), rifampisin (600 mg/gün, enteral), izoniazid (600 mg/gün, enteral) ve morfozinamid (2 g/gün, enteral) şeklinde değiştirildi. BOS kültüründe 14. gün *Mycobacterium tuberculosis* üremesi üzerine tanı kesinleşti ve tedaviye bu şekilde devam edildi.

Tedavinin 20. gününde yapılan kontrol BOS incelemesinde, basınç ve görünüm normaldi; lökosit sayısı: 50/mm³, protein: 590 mg/dl, glukoz: 45 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 97 mg/dl) ve STA titresi 1/10 (serum STA titresi: 1/320) olarak tespit edildi. Başvuru sırasında yüksek olan total bilirubin miktarı 0.7 mg/dl'ye geriledi. Tedavinin 30. gününde hastadaki şuur bulanıklığı, diplopi, sol gözdeki içe kayma, bel ve eklem ağrıları düzeldi. Bu safhada seftriakson uygulaması sonlandırıldı ve dördü antitüberküloz tedaviye devam edilmesi kaydıyla hasta taburcu edildi. Tedavinin ikinci ayı sonunda yapılan kontrolde, klinik olarak herhangi bir şikayeti olmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinin de normal bulunması üzerine streptomisin ve morfozinamid tedavisi de sonlandırıldı. Tedavinin, izoniazid ve rifampisin ile 12 aya tamamlanmasına karar verildi. Üç ay sonra yapılan kontrolde, klinik olarak herhangi bir şikayeti bulunmayan ve laboratuvar testleri normale dönen hastanın tedavi ve takiplerine devam edildi.

TARTIŞMA

Zoonotik bir enfeksiyon olan bruselloz, dünyanın çeşitli bölgelerinde ve ülkemizde, özellikle İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yaygındır^{2,4,5}. Brusellozda nörolojik tutulum (nörobruselloz) oranı %5'in altında olup, başta menenjit olmak üzere farklı nörolojik tablolarla ortaya çıkabilir^{2,6}. *Brucella* menenjitisi, genellikle klasik bak-

teriyel menenjit semptomlarıyla seyreder ve BOS bulguları kronik menenjit özelliklerini taşır⁴. BOS'un Gram boyaması ve kültürü *Brucella* menenjit tanısında çoğu kez yardımcı olamamaktadır². Tanı genellikle BOS'da lenfositoz, artmış protein ve azalmış glukoz ile birlikte özgül antikorların saptanmasıyla konur⁷. Sunduğumuz olguda kan kültüründen *Brucella* izolasyonu yapılamaması, hastanın daha önce sinüzit tanısı ile antibiyotik tedavisi almış olmasından kaynaklanabilir. Olgumuzun tanısı, *Brucella* STA titresinin BOS'da 1/80, serumda 1/640 titrelerde pozitif olarak tespit edilmesiyle konulmuştur. BOS'da anlamlı *Brucella* STA titresinin, serum STA titresinin 1/4-1/16'sına denk olduğu bildirilmektedir⁸. Nörobruselloz tanısı, BOS'dan etkenin izolasyonu ve/veya BOS'da herhangi bir titrede STA pozitifliği veya ELISA yöntemiyle özgül antikorların saptanmasıyla konmaktadır^{1,9-11}. *Brucella* menenjitinde sıklıkla optik, okülomotor, abduzens, fasyal ve vestibulokohlear sinirler tutulmakta, işitme kaybı, fasyal paralizi ve şaşılık görülebilmektedir^{12,13}.

Ülkemizde nörobrusellozla ilgili olgu serileri ve münferit olgu sunumları bildirilmiştir^{1,10,11,14,15}. Heper ve arkadaşları¹¹, dokuz nörobruselloz olgusunu irdeledikleri çalışmalarında olguların tümünde serumda STA pozitifliği, BOS'da lenfositler pleositoz, düşük glukoz ve artmış protein düzeyi bildirmişlerdir. Olguların üçünde BOS'dan, ikisinde kandan etkenin izolasyonu mümkün olmuş; üç olguda sadece serumda STA pozitifliği, dört olguda ise hem serum hem de BOS'da STA pozitifliği (BOS/serum indeksleri: 0.093, 0.062, 0.062 ve 0.5 olmak üzere) saptanmıştır¹¹. Sunduğumuz olguda BOS STA titresini 1/80, serum STA titresini 1/640 olarak tespit edilmiş ve BOS/serum indeksi 0.125 olarak belirlenmiştir. Kalkan ve arkadaşları¹⁰, 41 yaşında bir hastada meninks tutulumu, 6. ve 8. sinirlerin tutulumu ve hemiparezi ile seyreden bir nörobruselloz olgusunda, tanıyı BOS'dan etkenin izolasyonu ve BOS ve serumda 1/320 titrede STA pozitifliği ile koymuşlardır. Özdemir ve arkadaşları¹⁴ klinik ve BOS bulguları ile tanı konulan, BOS'da STA pozitifliği saptanmayan, ancak serumda 1/320 titrede pozitiflik saptanan ve bruselloz tedavisiyle tamamen düzelen bir *Brucella* menenjit olgusu bildirmişler, etkenin izole edilememesini hastanın daha önceden antibiyotik tedavisi almasına bağlamışlardır. Mutlu ve arkadaşları¹⁵ da, depresif semptomlarla seyreden nörobrusellozlu bir olguda tanıyı BOS bulguları ve BOS'da STA pozitifliği ile koymuşlardır.

Van yöresinde de *Brucella* menenjit ve tüberküloz menenjit sık görülmektedir. Her iki hastalığın da fizik muayene ve laboratuvar bulgularının birbirine benzer olması, karıştırılmalarına neden olabilmektedir. Bu raporda sunulan olguya, *Brucella* menenjit ile birlikte tüberküloz menenjit tanısı da konulmuştur. Anamnezinde, hayvanlarında yavru atma (düşük) mevcudiyeti tarif eden, 4-5 ay önce başlayan bel ağrısı, eklem ağrıları, iştahsızlık yakınmaları bulunan hastanın hikayesi brusellozu düşündürmüştü; BOS ve serumda *Brucella* STA pozitifliği ise tanıyı desteklemiştir. Olgumuzdaki klinik seyrin, daha önce tedavi edilen diğer *Brucella* menenjit olgularına göre daha ağır seyretmesi ve tedaviye klinik yanıt alınamamış olması, beraberinde bir koenfeksiyon olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan tetkikler sonucunda olgumuzda *Brucella* menenjit ve tüberküloz menenjit koenfeksiyonu saptanmış ve tedavi her iki etkeni de kapsayacak şekilde düzenlenmiştir.

Ulaşılabildiği kadarıyla, literatürde *Brucella* ve tüberküloz menenjitli koenfeksiyonu olgusuna rastlanmamıştır. Tüberküloz menenjitin görülme sıklığı, toplumdaki tüberküloz prevalansı ile paralellik gösterir. Tüberküloz menenjit, genellikle primer enfeksiyonun komplikasyonu olarak gelişir¹⁶. Olgumuzda akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, beyin BT ve MR bulguları normal, PPD negatiftir. Yayımlanmış birçok makalede, tüberküloz menenjitte PPD pozitifliği (> 10 mm endürasyon) %20-45 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir¹⁷. Serumda *Brucella* STA pozitifliğinin 1/320 ve üzeri titrelerde olması, brüselloz için tanı koydurucu kabul edilmektedir¹⁸. Olgumuzda da serum *Brucella* STA 1/640 titrede pozitifdir. Tüberküloz menenjitte BOS'da ARB pozitifliği oranı %10-40 arasında olmakla birlikte, ard arda dört ayrı BOS örneğinin incelenmesiyle bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir. Kesin tanı BOS kültüründe tüberküloz basilinin üretilmesi ile konulur. Ancak kültür, erken tanıda yardımcı değildir¹⁹. Olgumuzda ARB pozitifliği ile birlikte BOS kültüründe etkenin de üretilmesiyle tüberküloz menenjitli tanısı kesinleştirilmiştir. Tüberküloz menenjitte tedaviye ne kadar erken başlanırsa prognoz o kadar iyi olmaktadır¹⁸.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda nörobrüsellozda olduğu gibi tüberküloz menenjitli ile ilgili olgu serileri ve olgu bildirimleri mevcuttur. Avcı ve arkadaşları²⁰, 33 tüberküloz menenjitli olguda tanıyı, klinik bulgular ve tüberküloz menenjitli destekleyen BOS bulguları ile koymuşlar, BOS'da ARB pozitifliği ve etken izolasyonunu 6 (%18) olguda bildirmişlerdir. Sunduğumuz olguda tedavi sonucunda herhangi bir sekinin kalmaması, tüberküloz menenjitli tabloya yakın bir zamanda eklenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Olgumuzda tüberküloz menenjitli tanısı klinik, BOS bulguları, mikroskopide ARB saptanması ve kültürde etkenin üretilmesi ile konulmuştur.

Sonuç olarak; hem brüselloz, hem de tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde *Brucella* menenjitli tanısı konulan, ancak kliniği ağır seyreden ve tedaviye yanıt alınamayan hastalarda BOS'da ARB, kültür ve moleküler yöntemler ile tüberküloz varlığının da araştırılması gerekir. Koenfeksiyonu olan bu tip olgularda morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi, erken tanı konulup tedaviye başlanmasıyla mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Akdeniz H, Irmak H, Anlar Ö, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. J Infect 1998; 36: 297-301.
2. Young EJ. *Brucella* species, pp: 2386-91. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, New York.
3. Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*, pp: 2576-604. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, New York.
4. Young EJ. Utility of the enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosing neurobrucellosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 1481.
5. Irmak H, Buzgan T, Evirgen Ö, et al. Use of the *Brucella* IgM and IgG flow assays in the serodiagnosis of human brucellosis in an area endemic for brucellosis. Am J Trop Med Hyg 2004; 70: 688-94.
6. Kaya S. Brüselloz ve tedavi sorunu. Enfeksiyon Derg 2006; 20: 227-30.
7. Sanchez-Sousa A, Torres C, Campello MG, et al. Serological diagnosis of neurobrucellosis. J Clin Pathol 1990; 43: 79-81.
8. Bashir R, Zuheir Al-Kawi M, Harder ER, Jinkins J. Nervous system brucellosis: diagnosis and treatment. Neurology 1985; 35: 1576-81.

9. Baldi PC, Araj GF, Racaro GC, et al. Detection of antibodies to *Brucella* cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluids of patients with neurobrucellosis. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 756-9.
10. Kalkan A, Bulut V, Bulut S ve ark. Nörobrusellosis: olgu raporu. Enfeksiyon Derg 2000; 14: 131-4.
11. Heper Y, Yılmaz E, Akalın H, Mistik R, Helvacı S. Nörobruselloz: 9 olgunun irdelemesi. Klimik Derg 2004; 17: 99-102.
12. Thomas R, Kameswaran M, Murugan V, Okator BC. Sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. J Laryngol Otol 1993; 107: 1034-6.
13. Bahemuka M, Shemenna AR, Panayiotopoulos CP, Al-Aska AK, Abeid T, Daif AK. Neurological syndrome of brucellosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 51: 1017-21.
14. Özdemir D, Albayrak F, Cesur S ve ark. Bir nörobruselloz olgusu. Enfeksiyon Derg 2003; 17: 499-500.
15. Mutlu B, Bolca Z, Kalender B ve ark. Depresif semptomlarla seyreden ve tedavi intoleransı gözlenen bir nörobruselloz olgusu. Enfeksiyon Derg 2002; 16: 99-101.
16. Pottuge JC, Harris AA. Chronic meningitis, p: 1415. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds), Infectious Diseases. 1998, WB Saunders Company, Philadelphia.
17. Gokce C, Kılıc SS, Mungan B, et al. Comparison of children and adults with tuberculous meningitis in Elazığ, Turkey. J Trop Pediatr 1992; 38: 116-8.
18. Hosoglu S, Geyik MF, Balık I, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 64-70.
19. Ogawa SK, Smith MA, Brennessel NJ, Lowy FD. Tuberculous meningitis in an urban medical center. Medicine 1987; 66: 317.
20. Avcı M, Özgenç O, Arı A, Mermut G ve ark. Tüberküloz menenjit olgularının değerlendirilmesi. Enfeksiyon Derg 2007; 21: 117-22.