

Karaciğer Enzim Yüksekliği ve Epigastrik Ağrıyla Kendini Gösteren Bruselloz: Üç Olgu Sunumu

Brucellosis Presenting with Elevated Liver Enzymes and Epigastric Pain: A Presentation of Three Cases

Utku Erdem Soyaltın, Bilgin Demir, Özge Öner, Tuba Demirci, Ferhat Ekinci, Harun Akar
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Bruselloz esas olarak retiküloendotelial sistemi etkiler. Bulantı, kusma, karaciğer enzimlerinde artış, hepatomegali hastalık seyirindeki gastrointestinal sistem belirtileridir. Epigastrik ağrı nadir başlangıç semptomudur. Burada, epigastrik ağrı ve serum aminotransferaz düzeylerinde yükselmeye tanı konulan üç bruselloz vakasını sunmak istedik. *Klinik Dergisi 2014; 27(1): 30-2.*

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, epigastrik ağrı, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, zoonoz.

Abstract

Brucellosis primarily affects the reticuloendothelial system. Nausea, vomiting, elevated liver enzymes and hepatomegaly are gastrointestinal symptoms of brucellosis. The disease rarely presents with epigastric pain. We would like to present three brucellosis cases presenting with elevated liver enzymes and epigastric pain. *Klinik Dergisi 2014; 27(1): 30-2.*

Key Words: Brucellosis, epigastric pain, elevated liver enzymes, zoonosis.

Giriş

Bruselloz, *Brucella* türlerince oluşturulan, primer olarak otçul hayvanların hastalığıdır. Türkiye gibi hastalığın endemik özellik taşıdığı ülkelerde hayvanlardan insanlara bulaşma sıklıkla pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimiyle olmaktadır. Brusellozun özgül tanısı, kan, kemik iliği ve beyin-omurilik sıvısı gibi örneklerden etkenin üretilmesi veya standard tüp aglütinasyon testinde 1/160 ve üzerindeki titrelere varlığıyla koyulmaktadır. Hastalık çoğunlukla halsizlik, iştahsızlık, vücutta ağrı ve subfebril ateş gibi özgül olmayan yakınmalarla başlayabilmekle birlikte tüm organları tutabilen bir hastalık olduğundan birçok değişik tabloyla karşımıza çıkabilir. Bruselloz vücuda girdikten sonra retiküloendotelial sistem yoluyla yayılır. Karaciğer hemen daima tutulmakla birlikte, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme genellikle minimal düzeylerde. İster akut ister kronik olsun bruselloz olgularının yaklaşık olarak %25'inde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmaktadır (1). İnfekte hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya konstipasyon gibi gastrointestinal sisteme ait belirtiler görülebilmektedir. Olgularımız epigastrik ağrı şikayetiyle başvurmuş olup, saptanan karaciğer fonksiyon

testlerindeki bozuklukların ayırıcı tanısında bruselloz düşünülmüş ve tanı almışlardır.

Olgular

Olgu 1: Üç haftadır var olan sürekli ve künt vasıfta yayılımı olmayan epigastrik ağrı şikayetiyle 35 yaşında kadın hasta İç Hastalıkları Kliniği'ne başvurdu. Şikayetlerine kilo kaybı, ateş, bulantı, kusma, sarılık ya da diyare eşlik etmiyordu. Fizik muayenesinde epigastrik hassasiyet dışında özellik yoktu. Yapılan tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT) 82 İÜ/lt ve aspartat aminotransferaz (AST) 67 İÜ/lt olarak saptandı. Diğer laboratuvar tetkiklerinde hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif proteini içeren biyokimyasal değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Posteror anterior akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Abdominal ultrasonografi (USG), karaciğer segment 7'de 2 cm çapında hemanjiyom ve minimal hepatomegali dışında normaldi. Hepatit serolojisi ve anti-nükleer antikor testi negatifti. Anamnezinde toksik ilaç alımı, herbal ürün kullanımı ve alkol alımı yoktu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Bir hafta sonraki kontrolünde ALT ve AST değerlerinde 1.5 kattan fazla artış saptandı. Serum ferritin, transferrin saturasyonu, serü-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Utku Erdem Soyaltın, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel./Phone: +90 232 469 69 69 Faks/Fax: +90 232 433 07 56 E-posta/E-mail: soyaltinutku@hotmail.com
(Geliş / Received: 22 Ekim / October 2013; Kabul / Accepted: 26 Aralık / December 2013)
DOI: 10.5152/kd.2014.08



loplazmin düzeyi normaldi. Çölyak antikoları negatif ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastanın hikayesinden epigastrik ağrı şikayetiyle eşzamanlı başlayan artralji şikayeti olduğu ve pastörize edilmemiş süttten yapılan peynir tükettiği öğrenildiğinde, istenen *Brucella* tüp aglütinasyon testi 1/1280 titrede pozitif saptandı. Hastaya doksisisiklin 2x100 mg ve rifampisin 1x600 mg başlandı. Mevcut tedavinin ikinci haftasında ALT ve AST değerleri normale dönerken, epigastrik ağrı şikayeti de kayboldu ve tedavisi altı haftaya tamamlandı.

Olgu 2: 82 yaşında erkek hasta, iki haftadır süren epigastrik bölgeden başlayıp sırta yayılan şiddetli karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu bir merkezdeki tetkiklerinde ALT 112 İÜ/lit, AST 135 İÜ/lit ve eritrosit sedimentasyon hızı 82 mm/saat olarak saptanmıştı. Amilaz ve lipazı içeren diğer laboratuvar tetkikleri normal bulunmuştu. Hastaya yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde hiatus hernisi saptanmış, çekilen abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) hiatus hernisi doğrulanmıştı. USG'de karaciğer boyutu, 160 mm olarak saptanmış ve hastaya şikayetlerinin hiatus hernisinden kaynaklandığı söylenerek operasyon için hastanemize yönlendirilmişti. Hasta tarafımıza ALT ve AST yüksekliği nedeniyle preoperatif değerlendirme için yönlendirildiğinde kardiyovasküler muayenesi normaldi; epigastrik hassasiyet dışında fizik muayenede özellik yoktu. Elektrokardiyografisi normal sinüs ritmindeydi. Her iki kol arasında tansiyon farkı ve akciğer grafisinde mediastende genişleme yoktu. Hastanın hikayesinden gece terlemeleri ve yaygın artralji şikayeti olduğu, çiftçilikle uğraştığı ve pastörize edilmemiş süttten yapılan peynir tükettiği öğrenildi. Toksik ilaç alımı, herbal ürün ve alkol kullanımı yoktu. Hepatit serolojisi negatifti. Mevcut bulgular ışığında bruselloz şüphesiyle istenen *Brucella* tüp aglütinasyon testi 1/1280 titrede pozitif saptanarak doksisisiklin 2x100 mg ve rifampisin 1x600 mg başlandı. Sırta vuran ağrı nedeniyle yapılan torakolomber bölge manyetik rezonans (MR) görüntülemesinin spondilodiskitle uyumlu olarak yorumlanması nedeniyle tedaviye iki hafta süreyle streptomisin de eklendi. Tedavinin 10. gününde hastanın bütün şikayetleri kayboldu ve karaciğer fonksiyon testleri normale geriledi.

Olgu 3: 28 yaşındaki erkek hastaya, epigastrik ağrı nedeniyle başvurduğu merkezde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde eritematöz gastrit saptanması üzerine proton pompası inhibitörü başlandı; alınan biyopside *Helicobacter pylori* pozitifliğinin saptandığı ve şikayetlerinin sürmesi üzerine *H. pylori* eradikasyon tedavisi verildiği öğrenildi. Bu tedaviyle de şikayetlerinin devam etmesi üzerine yapılan karın USG'de minimal hepatomegali dışında özellik saptanmamış; alkalen fosfataz (ALP) 300 İÜ/lit, γ -glutamil transpeptidaz (GGT) 420 İÜ/lit ve diğer laboratuvar tetkikleri normal olarak saptanmıştı. Hasta bu bulgularla İç Hastalıkları Kliniği'ne yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde epigastrik hassasiyeti mevcuttu; hepatomegali yoktu. Hepatit serolojisi ve anti-mitokondriyal antikolar negatifti. Hastanın kronik bir hastalığı, proton pompası inhibitörü dışında sürekli kullandığı bir ilaç veya herbal ürün alımı öyküsü yoktu. Abdominal BT ve MR kolanjiyopankreatografi görüntülemeleri normaldi. Fizik muayenesinde lenfadenopati saptanmadı. Hastanın öyküsünden beş yıl önce bruselloz nedeniyle tedavi aldığı öğrenildiğinde, istenen *Brucella*

tüp aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif olarak saptandı ve iki hafta sonra titre artmasına bakılarak tedavi başlanması planlandı. Kontrol antikor titresi 1/1280, ALP 520 İÜ/lit ve GGT 610 İÜ/lit saptandığından, granüloamatöz hepatit tanısını kesinleştirmek için planlanan karaciğer biyopsisini kabul etmeyen hastaya bruselloz nüksü düşünülerek doksisisiklin 2x100 mg, rifampisin 1x600 mg ve streptomisin 1 gr başlandı. Nüks etmiş bruselloz kabul edilen olgunun streptomisin tedavisi üç hafta süreyle verildi ve diğer tedavilerinin üç aya tamamlanması planlandı. Tedavinin üçüncü haftasında bakılan ALP 100 İÜ/lit'ye, GGT 120 İÜ/lit'ye geriledi ve hastanın klinik şikayetleri tamamen düzeldi.

İrdeleme

Brusellozun kendine özgü ayırt edici belirtileri olmamasına rağmen hastalığın başlangıcında en sık rastlanan semptomlar ateş (%90-95), titreme, terleme (%40-90), halsizlik (%80-95), vücutta yaygın kas ağrıları (%40-70), eklem ağrıları (%20-40) ve iştahsızlıktır. Diğer yandan bruselloz birçok hastalığı taklit edebilir. Olgularımızdan üçüncüsünün esas şikayetleri epigastrik ağrı ve kolestatik enzim yüksekliği iken, ikinci olgumuza dış merkezde peptik ulkus ön tanısıyla endoskopi yapılmıştı ve transaminaz düzeylerinde hafif artış mevcuttu.

Brucella türleri, primer olarak retiküloendotelial sistemi tutar, hastalık seyrinde yaygın ve şiddetli karaciğer tutulumu görülebilir. Hastalığın selim olarak seyretmesi ve bu nedenle karaciğer biyopsisinin yapılmaması nedeniyle histopatolojik özellikleri geniş randomize çalışmalarla tespit edilememiştir (2,3). Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan 14 vakalık akut bruselloz olgusu içeren bir seride, hastalara karaciğer biyopsisi yapılmış; hastaların hepsinde değişen sayıda granülom tespit edilmiş ve bunlar özellikle portal alana yerleşik epitelioid, histiositik ve lenfositik granülom olarak raporlanmıştır. Dev hücreler tüm karaciğere dağınık olarak saptanmışken, özellikle portal alandaki granülomlarda yoğun olarak tespit edilmiştir. Hastaların yarısında hafif ve lokalize olarak parenkimal nekroz saptanmış olup dört hastada da Kupffer hücrelerinde hiperplazi bildirilmiştir (3).

Brucella bakterisinin retiküloendotelial sistemi tutması nedeniyle hastalığın seyrinde hepatomegali, splenomegali, ve lenfadenopati ortaya çıkabilir. Karaciğer en büyük retiküloendotelial organ olduğundan karaciğer tutulumu hemen hemen değişmez bir durumdur. Karaciğer tutulumuyla ilgili en yaygın klinik bulgu hafif hassas hepatomegalidir ve hastaların %20-40'ında izlenir (4-7). İlimli karaciğer enzim yüksekliği, hastaların %25'inde bulunur (8). Brusellozda karaciğer tutulumuyla ilgili ilk deneysel çalışmada karaciğerde değişen sayıda ve dağılımda lobüler tutulumlu topluğne başı lezyonları gösterilmiş olup bu lezyonlar başlangıçta endoflebitle ilişkilendirilmiştir (4). Sonraki çalışmalarda *Brucella*'nın hızlı bir şekilde karaciğerdeki Kupffer hücrelerine yerleştiği gösterilmiş, bunun yanı sıra infiltrasyon tipiyle (monositik/polimorfonükleer, granülom/apse) klinik tablo arasında ilişki olduğu saptanmıştır (5,6). İnsanlarda hepatik tutulum sinsidir; hafiften karaciğer apsesine kadar değişebilen şiddette bir tutulum görülebilir. Bruselloz granüloamatöz bir hastalıktır; karaciğerde görülen granülomlar inflamasyonun infeksiyonu sınırlamaya çalışması sonucu oluşur. Lenfositler ve polimor-

fonükleer hücreler infeksiyonu kontrol etmeye çalışır ya da bu inflamasyon apseye ilerler.

Hafif derecede transaminaz yüksekliğine (pnömoni, kalp yetmezliği gibi) karaciğer dışı sebepler neden olabilir. Hastalar hafif transaminaz yüksekliği nedeniyle değerlendirilirken karaciğer dışı ve karaciğere ait hastalıklar açısından gözden geçirilmelidir. İlaç ve herbal ürün alım öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. En sık transaminaz yüksekliği yapan bozukluk karaciğerin yağlı hastalıklarıdır. Risk faktörlerinin varlığında (insülin direnci, diabetes mellitus, obezite, hipertrigliseridemi) ilk akla getirilecek bozukluk karaciğer yağlanmasıdır. USG bu tanıyı destekleyebilir. Transaminaz yüksekliği saptanan hastalarda alkol kullanımı sorgulanmalı; HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HCV'ye bakılarak kronik viral hepatitler araştırılmalıdır. Eğer yağlanma için risk faktörü bulunmuyorsa ve viral serolojiler negatifse otoantikolar, seruloplazmin, serum transferrin saturasyonu, ferritin düzeylerine bakılmalıdır. Bütün testlerin negatif olduğu durumlarda tiroid testleri, anti-endomysiyal, anti-gliadin antikoları, α -1 antitripsin düzeyi ve uygun hastalarda bruselloz araştırılmalıdır (9) .

ALP ve GGT yükseklikleri kolestatik bozuklukların göstergeleridir. ALP ve GGT yüksekliğinde ilk yapılacak tetkik abdominal USG'dir. Eğer intrahepatik safra kanallarında dilatasyon görülürse ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon olduğu anlaşılır. İntrahepatik safra yollarında dilatasyon saptanmazsa, intrahepatik kolestaz anlamına gelir. Bu durumun en sık sebebi ilaçlardır. İntrahepatik kolestaz yapan en önemli prototip hastalıklar primer biliyer siroz ve sklerozan kolanjittir. Primer biliyer siroz anti-mitokondriyal antikor tayiniyle kolayca ayırt edilebilir. Primer sklerozan kolanjiti tanımak için MR kolanjiyopankreatikografi veya endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi yapılmalıdır. Hastalığın %15 ihtimalle küçük safra kanallarını tutan şeklinin olduğu da unutulmamalıdır. Böyle durumlarda karaciğer biyopsisi tanıya yardımcı olabilir. Amiloidoz, lenfoma, lösemi ve tümör infiltrasyonları, ALP yüksekliği yapan diğer nedenlerdir. ALP yüksekliklerinin diğer önemli bir grup sebebi, infiltratif ve granülomatöz (sarkoidoz, bruselloz ve tüberküloz) karaciğer hastalıklarıdır (9) .

Bruselloz, karaciğer enzim yüksekliğiyle gelen hastaların tanınasal akış şemasında akılda tutulması gereken bir klinik durum olup aşamalı olarak sırasıyla en sık aminotransferaz yüksekliği yapan nedenler dışlandıktan sonra ayrıca tanıda düşünülmesi gerekir. Bizim hastalarımızda da aşamalı olarak karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşıp, ayrıntılı anamnez ve laboratuvar tetkikleriyle tanıya gidilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Black FT. Brucellosis. *In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Diseases*. Vol 2. London: Mosby, 1999: 6.34.15-7.
2. 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. Erratum in *Medicine (Baltimore)*. 1997; 76(2): 139.
3. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, Stefanaki S, Moutsopoulos HM, Pappas G. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(9): 1109-12. [\[Crossref\]](#)
4. Bradley GM, Spink WW. Acute hepatic necrosis induced by *Brucella* infection in hyperthyroid mice. *J Exp Med*. 1959; 110(5): 791-800. [\[Crossref\]](#)
5. Guerra H, Deter RL, Williams RR. Infection at the subcellular level. I. Localization of intravenously injected brucellae in the vacuolar apparatus of cells of guinea pig liver. *Infect Immun*. 1972; 5(4): 513-23.
6. Braude AI. Studies in the pathology and pathogenesis of experimental brucellosis. II. The formation of the hepatic granuloma and its evolution. *J Infect Dis*. 1951; 89(1): 87-94. [\[Crossref\]](#)
7. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Malad Infect*. 2002; 32(9): 485-93. [\[Crossref\]](#)
8. 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. [\[Crossref\]](#)
9. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172(3): 367-79. [\[Crossref\]](#)