

Brucella melitensis'in Neden Olduğu Akut Kolesistit ve Granülatöz Hepatit Olgusu

Acute Cholecystitis and Granulomatous Hepatitis Caused by *Brucella melitensis*

- Çiğdem YILDIRIM,^a
Eda OTMAN AKAT,^b
Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN,^a
Oğuz Reşat SİPAHİ,^a
Hüsnü PULLUKÇU,^a
Tansu YAMAZHAN^a

^aİç Hastalıkları AD,
^bEnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Received: 05.05.2017
Received in revised form: 23.06.2017
Accepted: 07.08.2017
Available online: 04.04.2018

Correspondence:
Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
tasbakan@yahoo.com

ÖZET Bruselloz çeşitli klinik semptomlarla seyredabilen akut, subakut ve kronik formları olan, ülkemizde endemik olarak görülen multisistemik zoonotik bir hastalıktır. Bu hastalık sıklıkla nonspesifik semptom ve bulgularla seyreder ve birçok farklı klinik tabloyu taklit edebilir. İnsanlara özellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile daha az olarak da enfekte hayvanlara direkt temas ile bulaşır. En yaygın gastrointestinal sistem komplikasyonu granülatöz hepatittir. Akut kolesistit şeklinde safra kesesi tutulumu çok nadir görülür. Brusellozun akut kolesistit formu nadir görülen bir durum olmasına rağmen özellikle bizim ülkemiz gibi brusellozun endemik olarak görüldüğü ülkelerde akılda tutulması gereken bir durumdur. Bu yazıda *Brucella melitensis*'in neden olduğu akut kolesistit ve granülatöz hepatitli 54 yaşında bir erkek hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kolesistit, akut; bruselloz; brucella melitensis

ABSTRACT Human brucellosis is a multisystemic zoonotic disease with a various clinical symptoms that have acute, subacute or chronic forms and it is endemic in our country. The disease often have non-specific symptoms and signs and it can mimic many different clinical manifestations. The disease is transmitted to humans especially after consumption of unpasteurized milk and milk products and less often after direct contact with infected animals. The most common gastrointestinal system complication is granulomatous hepatitis. Biliary involvement in the form of acute cholecystitis is a very rare manifestation. Although the acute cholecystitis is a very rare complication of brucellosis, it should be kept in mind especially in the endemic area like our country. We report a case of a 54-year-old male with acute cholecystitis and granulomatous hepatitis caused by *Brucella melitensis* in this paper.

Keywords: Cholecystitis, acute; brucellosis; brucella melitensis

Bruselloz, hayvanlardan insanlara bulaşan, hafif belirtilerden ağır klinik tablolara kadar değişebilen, akut veya kronik seyredabilen, belirti ve bulguları spesifik olmayan ve birçok hastalığı taklit edebilen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır.¹ Dünya genelinde başlıca Akdeniz havzası, Orta Doğu, Hindistan Güney ve Orta Amerika, Doğu ve Batı Afrika olmak üzere birçok ülkede endemiktir.² Hastalığın insidansı endemik alanlarda her 100 bin kişide <0.01'den > 200'e kadar değişmektedir. Türkiye bu hastalık açısından endemik bölgeler arasındadır ve insidansı yaklaşık 23/100,000'dir.^{3,4}

Brucella bakterisinin birçok alt türü mevcut olup bunlardan dördü insan hastalıkları ile ilişkilidir. Bu türler; *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *B. suis* ve *B. canis*'tir. Ülkemizde en yaygın görüleni ve bizim olgumuzda da

etken olarak karşımıza çıkan tür *Brusella melitensis*'dir.⁵ Hastalar sıklıkla ateş, artralji, miyalji, gece terlemesi, halsizlik, baş ağrısı gibi şikayetlerle başvururlar. En sık osteoartiküler sistem tutulumu görülmektedir.⁶ Hastalar nadiren tek başına safra kesesi ve biliyer sistemin tutulumuyla da başvurabilmektedir. Bu makalede kliniğimize akut kolesistit kliniği ile başvuran bir bruselloz olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Öyküsünde koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olan 54 yaşında erkek hastada, on gün önce başlayan sağ üst kadran ağrısı, sarılık, eklem ağrısı ve ateş yüksekliği yakınma ve bulguları mevcuttu. Acil servise başvurduğu sırada yapılan laboratuvar tetkiklerinde; AST 136 U/L(<31 U/L); ALT 188 U/L(<31 U/L); ALP 1225 U/L(35-104 U/L); GGT 408 U/L(<38U/L); albümin 2.5 g/dL(3.5-5.2 g/dL); total bilirubin 5.9 mg/dL(0.1-1 mg/dL); direkt bilirubin 5.8 mg/dL(<0.25 mg/dL); CRP: 5.96 mg/dL(0-0.5 mg/dL); lökosit $9.41 \times 10^3 \mu\text{L}$ ($4.5-11 \times 10^3 \mu\text{L}$); nötrofil %79.7(%45-68); lenfosit %16.9(%22-31); monosit %3.3(%0-7); hemoglobin 11.5 g/dL(11.7-16 g/dL); trombosit $142 \times 10^3 \mu\text{L}$ ($150-450 \times 10^3 \mu\text{L}$) olarak bulundu, HBV/HCV'ye yönelik serolojik belirteçler negatif saptandı. Hastaya sefotaksim 3x1 gram intravenöz olarak başlandı ve gastroenteroloji kliniğine akut kolesistit ön tanısı ile yatırıldı. Batın ultrasonografisinde hepatomegalisi (18 cm) mevcut olup, safra kesesinde Rokitansky-Aschoff sinüsleri saptandı ve intra/ekstrahepatik safra yolları genişliği olağan sınırlarda izlendi. Fizik muayenede; bilinç açık koopere oryante olan hastanın solunum sistemi, kardiyovasküler sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Batında defans ve rebound olmayıp, sağ üst kadranda hassasiyeti, Murphy pozitifliği ve hepatomegalisi mevcuttu. Kolesistit tablosu olan hastanın ateşli dönemde kan kültürleri alındı. Sefotaksim ile 72 saatte ateş yanıtı alınamayan hastada ertapenem tedavisine geçildi ve görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans kolanjiopankreatografi uygulandı. Bu görüntüleme yöntemiyle saptanan perikolesistik sıvı kolesistit açısından anlamlı bulundu. Görüntülemelerde safra taşı ya da kolestaz bulgusu

saptanmayan ve hepatomegalisi de olan hastaya olası etiyolojilerin aydınlatılması amacıyla karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde, portal alanda ve parankimde çok sayıda granülom yapısı izlendiği, bu görüntünün granülamatöz hepatit ile uyumlu olduğu bildirildi. Hastadan ateşli dönemde alınan sekiz kan kültüründen beşinde *Brusella melitensis* üremesi oldu. Kan kültürlerindeki üremeler biyopsi yapıldıktan sonra saptandı. Serolojik tetkiklerinde rose bengal pozitifliği saptandı. Standart Wright Aglutinasyon test titresi 1/320 pozitif olarak sonuçlandı. Tedavisi doksisisiklin 200 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün ve gentamisin 160 mg/gün olarak değiştirildi. Mesleki risk faktörleri sorgulandığında hastanın küçükbaş hayvancılıkla uğraştığı, hayvanlarında ölümle sonuçlanan doğumlar olduğu ve bu doğumları çoğu kez kendisinin gerçekleştirdiği öğrenildi. Endokardit açısından ekokardiyografisi yapıldı. Vejetasyon saptanmadı. Tedavi ile 5-6. günlerde ateş yanıtı alındı. Karaciğer enzimleri de tedavinin 10-14. günlerinde geriledi. ALP ve GGT'nin tamamen normale dönmesi tedavinin 3. haftasından sonra gerçekleşti. Hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

TARTIŞMA

Bruselloz; dünyada en yaygın görülen bakteriyel zoonotik hastalık olup, birçok gelişmekte olan ülkede ekonomik kayıplara ve ciddi sağlık problemlerine sebep olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık malta humması veya akdeniz ateşi olarak da bilinmektedir. Etkeni ise gram-negatif, fakültatif intraselüler bir kokobasil olan *brusella* türleridir.⁷

Kolesistitlerin %90'ından fazlasının nedenini safra taşları ya da *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* ve anaerobik bakteriler gibi intestinal florada bulunan mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Bruselloz, kolesistitin çok nadir görülen bir nedenidir.⁸ *Brusella* türleri genellikle bakteriyemi ve sistemik enfeksiyon yaparlar. Safra kesesine ve karaciğere kan yolu ya da lenfatik yol ile ulaşabilirler. Bu bakterilerin safra kesesinde kronik taşıyıcılığı ile ilgili veri yoktur ancak mikroorganizma vücuda girdikten sonra latent kalabilir ve

semptomlar aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir.² İnsanlara bulaşma; pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin sindirim yoluyla alınması, enfekte hayvan dokuları, kanı veya lenfatik sıvısının bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivaya direkt teması ve enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu ile gerçekleşmektedir. Bizim olgumuzda olası bulaşmanın bütünlüğü bozulmuş deri ile temas sonrası olduğu düşünülmektedir. *Brucella* bakterilerinin en sık görüleni, en virülanı ve ağır hastalık tablosundan sorumlu olan türü *Brucella melitensis*'tir.⁹ *Brucella melitensis* doku ve organlarda yaygın mikroapseler ve kazeifikasyon gösteren granülomlar oluşturur. Bizim olgumuzda klinik tablo *Brucella melitensis* ile ilişkili bulunmuş olup yapılan karaciğer biyopsisinde de parankim ve portal alanda çok sayıda granülom yapısı izlenmiştir.

Brusellozda hastalar en sık ateş, üşüme, kas eklem ağrıları, terleme, kilo kaybı, halsizlik ve baş ağrısı yakınmaları ile başvururlar. Brusellozda sıklıkla osteoartriküler sistem tutulumu görülürken, kardiyovasküler, solunum sistemi, santral sinir sistem tutulumları da azımsanmayacak oranlardadır. Gastrointestinal sisteme ait hepatit tablosu, bu sistemin diğer klinik tablolarına göre daha sık görülmektedir. Hepatomegali, transaminaz yüksekliği, kolestaz gibi durumlarda histopatolojik olarak difüz hepatit ya da hepatik granülom saptanabilmektedir. Ancak kolesistit ve hepatik abse brusellozda çok nadir görülmektedir. Literatürde bruselloza bağlı kolesistit olgusu ilk olarak 1934'te bildirilmiş ve ilerleyen yıllarda da benzer olgular bildirilmiştir. Nadiren apandisit, pankreatit ve peritonite bağlı akut karın sendromuyla seyreden bruselloz olguları da bildirilmiştir.¹⁰ Hepatomegali ve splenomegali sırasıyla hastaların %20-60'ı ve %25-30'unda görülmektedir.^{11,12} Bizim olgumuzun da başvurusunda transaminazları ve kolestatik enzimleri yüksekti. Fizik muayenesi ve görüntülemesi akut kolesistit ile uyumluydu. Ancak görüntülemelelerinde safra taşı ya da kolestaz bulgusu saptanmadı ve hepatomegalisi mevcuttu.

Bruselloz tanısında kullanılan yöntemler direkt tanı ve indirekt tanı yöntemleri olmak üzere ikiye ayrılır. Direkt tanı; etkenin kan kültürü, kemik iliği veya diğer vücut sıvıları ve dokulardan

izolasyonu ile mümkündür. Olguların %15-70'inde kan kültür pozitifliği saptanmaktadır. En sık 7-21. günlerde kültür pozitifliği saptanmaktadır.^{5,13} Otomatize kültür sistemleriyle bu süre üç güne kadar kısalmıştır. İndirekt tanı ise etken izole edilemeyecek etkenlere karşı oluşan antikorlar aranmaktadır. Kültürlerin gerek geç sonuç vermesi gerekse kültürde üretme olasılığının düşük olması nedeniyle brusellozun tanısında serolojik tetkiklerden daha sık yararlanır. Rose bengal *B. abortus* 99 S kökeninin kullanıldığı lam aglütinasyon testidir. Duyarlılığı > %99 olup özgüllüğü düşük ve negatif prediktif değeri yüksek olduğundan olumsuz bir sonuç ile bruselloz dışlanabilir. Wright testi tüp aglütinasyon testi olup tanısal testlerden en çok kullanılanıdır. Aktif enfeksiyonda titresi genellikle 1/160 ve üzerindedir.¹⁴ Ön tanısı kuvvetle olası bruselloz olan olgularda serum aglütinasyon testinin negatif bulunması halinde Coombs testi istenmelidir.¹⁵ Olgumuzda rose bengal pozitifliği mevcuttu ve Standart Wright Agglütinasyon test titresi 1/320 pozitif olarak sonuçlanmıştı.

Brusellozun safra kesesi tutulumu çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Miranda ve ark. tarafından bildirilen bir olguda post operatif kolesistektomi sonrası safra kesesi kültüründe *Brucella melitensis* izole edilmiş ve brusellaya bağlı kolesistit tanısı konulmuştur. Ancak bu olgunun ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde üremesi olmadığı bildirilmiştir.⁸ Bir derlemede 1934-2005 yılları arasında kolesistit tanısı konulan 16 olgu bildiri olduğu belirtilmiş olup olguların tamamı akut kolesistit tablosunda başvurmuş ve 16 olgunun 11'inde kan kültüründe *Brucella spp.* üremesi saptanmıştır. Olguların çoğunda kan kültürü üremeleri sonrasında bruselloza bağlı kolesistit tanısı konulmuş olup, 13 olguya kolesistektomi operasyonu yapılmış ve operasyon materyallerinin 10'unda *Brucella spp.* üremesi tespit edilmiştir.¹⁶ Bizim olgumuzda da ilk aşamada son derece nadir görülen brusellozun safra kesesi tutulumu akla gelmemiş olup, alınan kan kültürlerinde *Brucella melitensis* üremesi ile tesadüfen tanısı konulmuş ve tedavisi başlanmıştır. Tedavi ile transaminazların ve kolestaz enzimlerinin gerilemesi ve karaciğer biyopsisinde

granülomatöz tutulum görülmesi bruselloza bağlı bir kolesistit ve hepatit tablosunu kuvvetle desteklemektedir.

Bruselloz tedavisinde, makrofajlara ve hücre içi asidik ortama etki edebilecek antibiyotikler seçilmelidir. Monoterapilerle yüksek relaps oranları olması nedeniyle kombine tedaviler seçilmelidir. Geçmişten bu yana TMP/SMZ, rifampisin, doksisisiklin, siprofloksasin, gentamisin, streptomisin gibi birçok ilaç kullanılmıştır. Bunlardan doksisisiklin (6 hafta) ve streptomisin (2 ya da 3 hafta) ya da doksisisiklin (6 hafta) ve rifampisin (6 hafta) en sık kullanılan tedavi rejimleridir. Doksisisiklin ve streptomisin içeren rejimin doksisisiklin ve rifampisin içeren rejime göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Ayrıca alternatif olarak florokinolonlar (siprofloksasin veya ofloksasin), doksisisiklin ya da rifampisin ile kullanılabilirler, ancak ilk sıra tedavi olarak tercih edilmemelidir. İlaç direnci, ilaç toksisitesi ya da relaps durumlarında faydalı olabilmektedirler.¹⁹ Nitekim bizim hastamıza da doksisisiklin, rifampisin ve gentamisin tedavisi başlandı. İzlemede hipokalemi ve hipomagnezemi gelişen hastada gentamisin ilişkili bartter benzeri sendrom düşünülerek gentamisin kesildi ve siprofloksasine geçildi. Literatürde 2'li tedavi ile 3'lü tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, 3'lü kombine tedavide 2'li tedaviye göre semptomların kaybolma süresinin kıaldığı belirtilmiş olup bizim

hastamızda da tedaviye 3' lü kombinasyonla devam edildi.²⁰

Sonuç olarak; bruselloz nadir de olsa akut kolesistit veya akut hepatit tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir. Brusellozun bu şekilde klinik yansıması çok nadir görüldüğünden birçok klinisyen tarafından gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle özellikle Türkiye gibi hastalığın endemik olarak görüldüğü ülkelerde akut kolesistit veya hepatit tablosu ile başvuran bir hastada mesleki ve diğer risk faktörleri iyi sorgulanmalı, risk teşkil eden bir durum mevcut ise bruselloz açısından tetkikleri yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat* 2009;48(1):41-6.
2. Haltaş H, Yenidünya S, Akın K, Bayrak R, İnan A, Aşık F. Acute cholecystitis with granulomatous hepatitis as atypical clinic presentation of brucellosis: case report and review of literature. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2012;19(1):47-51.
3. Kandemir Ö. [Brucellosis]. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2015;8(2):1-9.
4. Republic of Turkey Ministry of Health. Brucellosis statistical data for 1970-2004.
5. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352(22):2325-36.
6. Çalık Ş, Gökengin AD. Human brucellosis in Turkey: a review of the literature between 1990 and 2009. *Turk J Med Sci* 2011;41(3):549-55.
7. Ramin B, Macpherson P. Human brucellosis. *BMJ* 2010;341:c4545.
8. Miranda RT, Gimeno AE, Rodriguez TF, de Arriba JJ, Olmo DG, Solera J. Acute cholecystitis caused by *Brucella melitensis*: case report and review. *J Infect* 2001;42(1):77-8.
9. Öncel S. [Brucella infections: evaluation and management]. *Journal Health of Sciences of Kocaeli University* 2016;3(2):25-30.
10. Hakyemez İN, Tursun İ, Akkoyunlu Y. [Brucellosis with cholecystitis and pancytopenia: a case report and review of the literature]. *Klimik Dergisi* 2011;24(2):129-31.
11. Koca YS, Barut I, Koca T, Kaya O, Aktas RA. Acute abdomen caused by brucellar hepatic abscess. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94(1):73-5.
12. Denk A, Ozden M. A case of brucellosis presenting with acute hepatitis and bicytopenia. *Infez Med* 2015;23(2):178-81.

13. Araj GF, Lulu AR, Mustafa MY, Khateeb MI. Evaluation of ELISA in the diagnosis of acute and chronic brucellosis in human beings. *J Hyg (Lond)* 1986;97(3):457-69.
14. Eyigün CP, Artuk C. [Brucellosis]. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016. p.433-6.*
15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS). Brusellozun Mikrobiyolojik Tanısı; 2015. p.26. <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>.
16. Al-Otaibi FE. Acute acalculus cholecystitis and hepatitis caused by *Brucella melitensis*. *J Infect Dev Ctries* 2010;4(7):464-7.
17. Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007179.
18. Solera J, Rodríguez-Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Sáez L, et al. 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 Agents Chemother* 1995;39(9):2061-7.
19. Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1):22-33.
20. Ranjbar M, Keramat F, Mamani M, Kia AR, Khalilian FO, Hashemi SH, et al. Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis. *Int J Infect Dis* 2007;11(2): 152-6.