

Doksisiklin-streptomisin tedavisi sonrası nükseden *Brucella abortus*'a bağlı brusella hepatiti

Davut ÖZDEMİR (*), Abdulkadir KÜÇÜKBAYRAK (**), Hakan ARABACI (***), Tefvik YAVUZ (****), İdris ŞAHİN (*****), Mustafa YILDIRIM (*****), İrfan ŞENCAN (*****)

SUMMARY

Relapsing brucella hepatitis due to *Brucella abortus* following doxycycline-streptomycin treatment

We report a case of *Brucella abortus*-induced brucellosis that displayed high hepatic transaminases similar to that in acute hepatitis, fourth month relapsed following doxycycline-streptomycin treatment, and developed doxycycline-related hepatotoxicity in second treatment. *Brucella* hepatitis may occur with various *Brucella* spp. and may relapse even following effective treatment.

Anahtar kelimeler: *Brucella abortus*, hepatit, nüks

Key words: *Brucella abortus*, hepatitis, relapsing

OLGU

44 yaşında bayan hasta, son bir haftadır olan gece ateşlenmeleri, halsizlik ve kas-eklem ağrıları şikayetleri ile hastaneye yatırıldı. Özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulamasında özellik yoktu. Yatışındaki vücut sıcaklığı 38,4°C, nabızı 100/dk, kan basıncı 110/70 mmHg idi. Fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Tam kan sayımı ve batin ultrasonografisi (US) normaldi, fakat aspartat aminotransferaz (AST) 921 U/L (5-37), alanin aminotransferaz (ALT) 864 U/L (5-37) olarak tespit edildi. Hepatit belirteçleri ve Anti-HIV negatif, Rose-Bengal (RB) pozitif, *Brucella* aglütinasyonu 1/160 titrede pozitif olarak bulundu. Hastaya brusellozis tanısı konularak doksisiklin 100 mg tablet 2x1 ve streptomisin 1 g im. 1x1 tedavileri başlandı. Tedavinin başlangıcında alınan iki kan kültüründe tedavinin dördüncü günü sinyal tespit edildi. Yapılan Gram boyamasında Gram negatif kokobasiller görüldü. Bakteri API 20NE (Bio Merieux, Fransa) ile *Brucella* spp. olarak tanımlandı. Bakteri DNA'sı minikit bakteri DNA izolasyon kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) ile izole edildi. İzole edilen DNA gerçek zamanlı PCR metodu kullanılarak ayrıştırıldı. Sonunda bakteri *B. abortus* olarak tanımlandı. Streptomisin tedavisi 14 güne tamamlandı. Bu süre sonunda hastanın şikayetleri düzel-

di ve ALT 43 U/L, AST 65 U/L olarak bulundu. Doksisiklin tedavisi altıncı haftaya tamamlanarak kesildi. Tedavi sonunda hastanın karaciğer enzimlerinin normal düzeylerde olduğu görüldü.

Hasta tedavinin tamamlanmasından sonraki dördüncü ayda gece ateşlenmesi ve kas-eklem ağrıları şikayetleri ile tekrar başvurdu. Fizik muayenesi normal olan hastanın vücut sıcaklığı 37,3°C idi. Tam kan sayımı ve batin US normal, RB pozitif, AST 50 U/L, ALT 70 U/L bulundu. *Brucella* aglütinasyon testi 1/2560 titrede pozitif olan hastanın kan kültürlerinin birinde *B. abortus* üredi. Yapılan tüm kemik sintigrafisi ve eko-kardiyografi bulguları normal bulundu. Hastaya brusellozis tanısıyla streptomisin 1 g im. 1x1 ve doksisiklin 100 mg 2x1 tedavileri başlandı. Tedavinin 10. günü şikayetleri gerileyen hastanın karaciğer aminotransferaz (KCAT) düzeyleri normal seviyelere geriledi. Streptomisin tedavisi 21. günde kesildi ve doksisiklin tedavisine ko-trimoksazol 960 mg 2x1 tedavisi eklendi. Tedavinin 30. günü AST 120 U/L, ALT 190 U/L bulunarak bu durumun doksisikline bağlı olabileceği düşünüldü. Hastanın doksisiklin tedavisi kesilerek ofloksasin 200 mg 2x1 tedavisine geçildi. Ofloksasin ve ko-trimoksazol tedavisi altında enzimleri normal seviyelere gerileyen hastanın bu tedavileri üç aya tamamlandı. Tedavi bitiminden sonra bir yıl takip edilen hastada nüks görülmedi.

TARTIŞMA

Brusellozis dünyada yaygın olarak görülen, bir çok organı tutabilen bir zoonozdur ve Türkiye endemik bir bölgededir^(1,2). Tüm brusellozis olgularının % 2,4'ünde karaciğer tutulumu olmaktadır. Bu tutulum, hepatitten abse formasyonu, kolesistit, hepatik koma ve siroza kadar ilerleyen değişik formları içerir. Hepatik tutulumun tipi etiyolojik ajana bağlı olarak değişir. Genel olarak *B. abortus* granüloma formasyonu yaparken *B. melitensis* viral hepatitin diffüz özgül olmayan inflamasyonundan fokal nekroza kadar uzanan değişik patolojilere neden

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.*; Araş. Görev. Dr.**; Uz. Dr.***; Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uz. Dr.***; Düzce Üniversitesi Tıp Fak., Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.****; Doç. Dr.****; Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Doç. Dr.*****

olur. Bruselloza bağlı hepatik tutulumda KCAT düzeyleri normal veya hafif yüksek olurken, nadiren 200 U/L'nin üstü seviyelere çıkar (2,3). İn-vitro çalışmalarda çoğu antibiyotiğin brusella suşlarına etkin olduğu gösterilirken, bazıları in-vivo etkisiz olabilmektedir. Nüksün en az olduğu en etkili antibiyotik tedavisi streptomisin ve doksisisiklin kombinasyonudur (2). Literatürde akut hepatit gelişen brusellozis olguları rapor edilmiştir (4-9). Bu olgular arasında en yüksek KCAT seviyelerine sahip olan Losurda ve ark. (4) sunduğu iki yaşındaki bir çocuk hastadır. Tanı karaciğer biyopsisinin indirekt immünofloresan yöntemi ve Wright testi ile konulmuştur. Hastada AST 1065 U/L, ALT 1552 U/L bulunmuştur. Erdem ve ark.'nın sunduğu olguda ise (5), skleraları ikterik olan hastanın total bilirubin düzeyi 3,05 mg/dl, AST 582 U/L, ALT 370 U/L iken Wright testi 1/1280 titrede pozitif olarak gösterilmiştir. Kan kültürlerinde mikroorganizma izole edilemeyen hastaya doksisisiklin 100 mg 2x1 ve rifampin 600 mg 1x1 tedavileri 6 hafta uygulanmıştır. Takiplerinde KCAT düzeyleri normale gerileyen hastada nüks görülmemiştir. Yenice ve ark. (6) AST 596 U/L, ALT 485 U/L olan, karaciğer kot altından 3 cm ele gelen ve Wright testi 1/320 titrede pozitif olan, fakat kan kültürlerinde üreme olmayan bir olgu sunmuşlardır. Hastaya uygulanan tetrasiklin 500 mg 4x1 ve streptomisin 1 gr 1x1 tedavileri sonrası karaciğer enzimleri normale inmiş ve nüks görülmemiştir. Erdem ve ark. ile Yenice ve ark.'nın sundukları olgular; karaciğer enzim yüksekliklerinin daha düşük olması, kan kültürlerinde üreme olmaması ve nüks görülmemesi nedeniyle bizim olgumuzdan ayrılmaktadır.

Özaras ve ark.'nın (7) sunduğu brusellozis olgusunda, hastanın AST 473 U/L, ALT 552 U/L, Wright testi 1/1280 titrede pozitif bulunmuştur. Kan kültürlerinde *Brucella spp.* üreyen hastaya 6 haftalık doksisisiklin ve rifampin kombinasyon tedavisi verilmiştir. KCAT normale gerileyen hastanın tedavisinin bitiminin dördüncü ayında hasta tekrar ateş, yüksekliği, halsizlik, KCAT yüksekliği ile başvurmuş. Wright testi 1/1280 titrede pozitif bulunan hastanın kan kültürlerinde *Brucella spp.* izole edilmiştir. Hastaya sekiz haftalık doksisisiklin-rifampin tedavileri uygulanmış ve ilk üç haftasında streptomisin verilmiştir. Hasta 18 ay izlenmiş ve nüks görülmemiştir. Bu olgu, ilk alınan kan kültürlerinde brusella üremesi ve tedavinin tamamlanmasından sonraki dördüncü ayda nüks görülmesi ile vakamıza benzerlik göstermektedir. Farkı; başlangıç tedavisinin doksisisiklin-rifampin kombinasyonu ile yapılmış olması ve kan kül-

türlerinde *B. abortus* değil *Brucella spp.* üremesidir.

Talley ve ark. (8) rapor ettiği brusella hepatiti olgusunda ilk alımda ve tedavinin bitiminden sonra gelişen nüks sırasında kan kültürlerinde *B. melitensis* üremiştir. Nüks sonrası hastaya rifampin ve ko-trimoksazol tedavileri birlikte verilmiş ve 24 ayın sonunda nüks görülmemiştir. Nüksün nedeni ilk kür olarak ko-trimoksazol tedavisinin 960 mg 3x1 şeklinde uygulanması olabilir. Olgumuzda brusellozise bağlı ikinci akut hepatit atağı yüksek bakteri inokulumuna bağlı olabilir ve bu durum nüksü tetikleyebilir (7).

Guerrero ve ark.'nın (9) 3 olgusunun ikisinde özgül olmayan hepatit gelişmiş, fakat nüks olmamıştır. Karaciğerde diffüz hepatit ve fokal nekroz gelişen *B. melitensis*'e bağlı olguda nüks bildirilmiştir. Talley ve ark. (8) ile Guerrero ve ark. (9) nüks rapor ettikleri olgularda kan kültürlerinde *B. melitensis* üremesine karşın bizim olguda *B. abortus* üredi.

Sonuç olarak; bu konu üzerinde çalışılması gereken bir konu olmakla birlikte brusellaya bağlı hepatitin *Brucella spp.*'nin değişik tipleriyle birlikte olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, etkili tedaviye rağmen nüksün olabileceği ve tedavinin hepatotoksik etkilerinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, et al: Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Med Mal Infect* 32: 485-3, 2002.
2. Young EJ: *Brucella Species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Bennett, and Dolin's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6nd Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia 2669-74, 2005.
3. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al: Complications associated with *Brucella melitensis* infection study of 530 cases. *Medicine* 75:195-211, 1996.
4. Losurdo G, Timitilli A, Tasso L, et al: Acute hepatitis due to brucella in a 2 year old child. *Arch Dis Child* 71:387, 1994.
5. Erdem I, Cicekler N, Mert D, et al: A case report of acute hepatitis due to brucellosis. *Int J Infect Dis* 9:349-50, 2005.
6. Yenice N, Avcul A, Aksoy N, et al: A Case of Brucellosis Mimicking Acute Viral Hepatitis (Akut Viral Hepatiti Taklit Eden Bir Bruselloz Olgusu). *Viral Hepatit Dergisi* 8:181-3, 2003.
7. Özaras R, Doğan A, Demirel A: Acute hepatitis due to brucellosis in a laboratory technician. *Eur J Intern Med* 15:264, 2004.
8. Talley NJ, Eckstein RP, Gattas MR, et al: Acute hepatitis *Brucella melitensis* infection: clinicopathological findings. *Med J Aust* 148:587-90, 1988.
9. Guerrero ML, Curiel MD, Casnino JM: Hepatic granulomas in brucellosis. *Ann Intern Med* 92:572, 1980.