

KOLESTAZLA SEYREDEN BİR SARILIK OLGUSU NEDENİYLE: TİFO HEPATİTİ

JAUNDICE WITH CHOLESTASIS: A CASE OF TYPHOID HEPATITIS

Filiz ARABACI Hasan IRMAK Hayrettin AKDENİZ A. Pekcan DEMİRÖZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

Anahtar Sözcükler: Tifo, hepatit, kolestaz, tifo hepatiti

Key Words: Enteric fever, hepatitis, cholestasis, typhoid hepatitis

ÖZET

Tifoda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk sık görülmekle beraber akut hepatit kliniği şeklinde seyreden ciddi karaciğer tutulumu enderdir. Literatürde 150'yi aşkın olgu olup tifolu olguların % 1-26'sında gelişebildiği bildirilmiştir. Bu yazıda, 21 yaşında bir erkek hastada görülen, kolestatik seyirli akut hepatit tablosunda gelişen bir tifo olgusu sunulmuştur.

SUMMARY

Typhoid fever is often associated with abnormal liver biochemical tests, but severe hepatic involvement with a clinical feature of acute hepatitis is a rare complication. There have been more than 150 cases of Salmonella hepatitis reported. Its prevalence has been estimated as 1-26 % in patients with enteric fever. In this paper, a 21-year-old male with acute cholestatic typhoid hepatitis is presented.

GİRİŞ

Tifo, ateş ve abdominal semptomlarla seyirli ciddi bir sistemik enfeksiyondur. Antibiyotik öncesi dönemde hastalığın % 15'i ölümlü sonuçlanırdı. Günümüzde Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde % 10-30 mortalite oranları bildirilmektedir. Hastalık tablosunda görülenler şunlardır:

- Bakteriyemi ve vasküler enfeksiyonlar: Salmonella'ların endotelial alanları tutmaya eğilimi vardır. Özellikle yüksek dereceli bakteriyemilerde (kan kültürlerinin %50'den fazlasında üreme olması) damar içi enfeksiyonu akla getirmelidir. Bakteriyemi ve vasküler enfeksiyonlardan en sık *S. choleraesuis* ve *S. dublin* izole edilmiştir.
- Endokardit: Tifonun çok ender bir komplikasyonu olup otopsielerde %5 sıklıkta saptanmıştır. Tanı konan olgu-

ların yaklaşık %75'inde altta yatan bir kardiyak bozukluk vardır (romatizmal kalp hastalığı, ventriküler anevrizma gibi).

- Arteriyal enfeksiyonlar: Tifo vücuttaki değişik arteriyal alanları tutabilmekle beraber en sık abdominal aorta tutulumuna rastlanır. Bu olgularda genelde abdominal aort anevrizması saptanır. Mortalite yüksek olup cerrahi ve medikal tedavi uygulanmalıdır.
- Lokalize enfeksiyonlar: Abdominal, ürogenital, santral sinir sistemi, kas iskelet sistemi tutulumu olabilir. Ayrıca yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni ve ampiyem olguları da bildirilmiştir.

Abdominal enfeksiyon tipik olarak hepatobiliyer sistem ve dalağı tutar. Biliyer sistem tutulumu olan hastaların çoğunda altta yatan anatomik anomaliler vardır (biliyer taşlar,

siroz veya kronik kolanjit gibi). Tifolu olguların %3'ünde akut kolanjit gelişir; ayrıca karaciğer apseleri görülebilir (1).

Karaciğer fonksiyon bozuklukları (transaminazlarda ve bilirubinlerde artış) ciddi infeksiyonlar da ender olmayarak görülür. Septisemi ve endotoksehide olguların 2/3'ünde görülür ve devam etmesi kötü prognozu gösterir. Hepatik histoloji orta-zonal ve periferik nekrozun olduğu özgün olmayan bir hepatit gösterir. Kolestaz belirgin olabilir ve ciddi olgularda dilate ve proliferen olan safra kanallarında safranin havuzlanması şeklinde görülür. Karaciğer doku kültürleri sterilidir. Hepatik tutulum nedenleri çok etkenli olup karaciğer perfüzyonunun azalması rol oynayabilir. Kolanjiyoler lezyonlar endotoksemi veya septik şok sonucu kanallıklardaki su ve elektrolit dengesinin bozulmasına bağlı olabilir. Karaciğer dışı infeksiyona bağlı sarılık tablosu fonksiyonel olup, infeksiyonun kontrolü ile gerileyen bir özellik gösterir (2).

Tifoya bağlı hepatit olgularında karaciğer biyopsilerinin ışık ve elektron mikroskopu ile incelenmesinde hepatik sinüzoitlerde lenfoid hücre artımı ile belirgin bir retikülo-endotelyal proliferasyon görülmüştür. Karaciğer hücre hasarı özgün olmayıp, endoplazmik retikulum dilatasyonu, mitokondriumlarda bozulma ve safra kanallıklarında hasarla karakterizedir (3).

Literatürde tifoda karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve ılımlı bir hepatit tablosu sık olarak bildirilmekle beraber, derin ikterle karakterize akut viral hepatit kliniğini taklit eden olgular az sayıdadır. Derin ikter ve transaminaz artışı olan 150'yi aşkın olgu bildirilmiş olup tifolu olguların % 1-26'sında gelişebildiği saptanmıştır (4). Bu nedenle hasta, olgu sunumu olarak hazırlanmıştır.

OLGU

Yirmi-iki yaşındaki erkek hasta 10 gündür devam eden halsizlik, iştahsızlık, son beş gündür farkedilen deri ve göz aklarında sararma, idrar renginde koyulaşma ve bir haftadır devam eden ateş yakınmaları ile hastaneye başvurdu.

Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmadı. Daha önceden sarılık geçirme öyküsü yoktu. Hayvan beslemiyordu ve sarılıklı kişi ile temas öyküsü de yoktu.

Fizik muayenesinde skleralar ve deride belirgin ikter vardı. Genel durumu, orta ve halsiz görünümde idi. Dil yüzeyi hiperemik idi ve papillalar silinmişti. Kalp muayenesi normaldi. Solunum sesleri normaldi. Karın muayenesinde sol alt kadranda daha belirgin olmak üzere her iki kadranda hassasiyet vardı. Karaciğer kot kavsinin iki-üç

cm altında palpe ediliyordu. Traube açıktı. Nörolojik muayene ve ekstremiteler doğal bulundu.

Laboratuvar incelemeleri Tablo 1, 2 ve 3'te sunulmuştur.

Hastanın çekilen karın ultrasonografi raporunda: karaciğer midklavikuler hatta kaudokranialde 18 cm, normalden büyük; safra yolları, dalak, pankreas ve böbrekler normal olarak bildirildi.

Hastanın yatışının ilk 4 gününde 39°C'ye varan ateşleri oldu ve hemokültür alındı. Ateşli devrede hastada relatif bradikardi saptandı (39°C ateşte nabız 104/dk idi). Takiplerinde ishali saptanan olgunun yapılan dışkı mikroskopisinde bol lökosit görüldü. Yatışının beşinci gününde kan kültüründe *Salmonella typhi* ürettiği öğrenildi. Bunun üzerine antibiyogram sonucuna göre duyarlı bildirilen seftriakson 2 g/gün İV yoldan verilmeye başlandı. Hasta yatışının 11. gününde tedavisini 14 güne tamamlamak üzere taburcu edildi.

Tablo 1. Tifo hepatitli olgunun tam kan sayımı ve eritrosi sedimentasyon hızı (ESR) değerleri

Parametre	Hastaneye yatış	Hastaneden çıkış
Lökosit	8100 /mm ³	3100 /mm ³
Hemoglobin	7.4 g/dl	10.1 g/dl
Hematokrit	21.8 %	30.8 %
Trombosit	284.000 /mm ³	450.000 /mm ³
ESR	20 /1 saat	14/1 saat

Tablo 2. Tifo hepatitli olgunun kan biyokimyası değerleri

Parametre	Hastaneye yatış	Hastaneden çıkış
Açık kan şekeri	103 mg/dl	79 mg/dl
Kan üre nitrojen (BUN)	13 g/dl	14 g/dl
Kreatinin	1.3 mg/dl	1.4 mg/dl
Aspartat transaminaz (AST)	495 u/l	37 u/l
Alanin transaminaz (ALT)	300 u/l	52 u/l
Alkalen fosfataz (ALP)	516 u/l	211 u/l
Gama glutamil transpeptidaz	209 u/l	60 u/l
Total protein	4.6 mg/dl	6.7 mg/dl
Albumin	2.2 mg/dl	3.2 mg/dl
Total bilirubin	>25 mg/dl	2.4 mg/dl
Direkt bilirubin	>25 mg/dl	1.09 mg/dl
Amilaz	156 u/l	75 u/l

Tablo 3. Tifo hepatitli olgunun serolojik test sonuçları

Parametre	Hastaneye yatış	Hastaneden çıkış
C reaktif protein	82.6	19.8
Wright tüp aglütinasyon	Negatif	Negatif
Gruber-Widal	TO	1/50
	TH	1/100
	AO	Negatif
	AH	Negatif
	BO	Negatif
	BH	1/100
HBs Ag	Negatif	Negatif
Anti-HBs	Negatif	Negatif
Anti-HBc	Negatif	Negatif
Anti-HBc IgM	Negatif	Negatif
Anti-HAV total	Negatif	Negatif
Anti-HAV IgM	Negatif	Negatif
Anti-HCV	Negatif	Negatif
Anti-HEV	Negatif	Negatif
Anti-HIV	Negatif	Negatif

TARTIŞMA

Bu olguda ayırıcı tanıda özellikle viral hepatitler, bunlardan da enterik yakınmaların daha sık olduğu hepatit A ve E üstünde durulmuştur. Hastanın yattığı gün yapılan Gruber-Widal testinde anlamlı bir titre olmaması ve bilirubin değerlerinin 25 mg/dl saptanması kolestatik seyirli bir hepatit olasılığını akla getirmiş, ancak serolojik testlerde akut viral hepatit olduğu saptanamamıştır. Sonraki günlerde kan kültüründe *S. typhi* üremesi ile tanı konulabilmiştir. Hastanın yatışının 10. gününde alınan Gruber-Widal testinde TO ve TH değerlerinin 1/800 olması da serolojik olarak tanıyı desteklemektedir. Bu olguda bilirubin ve transaminaz değerlerinin antibiyotik tedavisi sonrasında hızla gerilemesi nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılmadı. Hastada serum biyokimya değerlerinin hızla düzelmesi literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur (2).

Türkiye'de tanımlanıp kliniğe uyan 10 yaşındaki bir olgu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nden bildirilmiş ve beraberinde glomerulonefriti de olan bu olgu nedeniyle tifo hepatiti tanısına dikkat çekilmiştir (5). Güney Afrika'dan bir çalışmada, akut böbrek yetmezliği ve hepatit komplikasyonları izlenen dört olgu sunulmuş olup bu olgularda AST değeri en fazla 830 u/l bulunmuş ve total bilirubin değerinin de maksimum 93 mikromol/l (normalin 5.5 katı) saptanmıştır (6).

Sunulan olgudaki total bilirubin değeri ise normalin 25 katı artmış olup (normal değerler 0-1 mg/dl) direkt bilirubin egemenliği olduğundan kolestatik seyirli hepatit veya safra yollarında tıkanma gibi izlenim uyandırmıştır.

Tayland'da tifo hepatiti üzerine yapılan kapsamlı bir incelemede (7); akut hepatit kliniğine benzer olguların oldukça az görüldüğü bildirilmiş; etkenin virulansı, tedavideki gecikme ve hastanın genel sağlık koşullarının kötü olmasının bu tabloya yol açabileceği üstünde durulmuştur. Patolojik incelemede retikuloendotelial hücrelerde belirgin bir hiperplazi ile karakterize tifoit nodüllerden söz edilmiştir. Tifo hepatiti patogenezinin çok etkenli olduğu, endotoksinler, lokal inflamatuvar yanıt ve/veya konakçının immün yanıtının etkili olabileceği öne sürülmüştür (7).

Türkiye'de 1973 yılında yapılan bir çalışmada (8); 40 tifo hepatiti hastasının karaciğer biyopsileri incelenmiş ve hepatic sinüzoidlerde çok sayıda lenfosit hücrelerinin olduğu, belirgin retikulo-endotelial hiperplazi ile karakterize ılımlı bir hepatit yaptığı saptanmıştır. Elektron mikroskopide hücre hasarının özgün olmadığı saptanmış olup, endoplazmik retikulumda hasar, mitokondriyumlarda azalma ve safra kanallıklarında hasar görülmüştür. Bu bulguların özellikle belirgin ikteri olan olgularda saptandığı belirtilmiş ve sarılığın belirgin olduğu hallerde klinisyenin tanıyı viral hepatit ya da leptospiroz ile karıştırmabileceği üstünde durulmuştur (8).

Bir diğer çalışmada (9); tifo hepatitli 27 hastanın verileri 27 akut viral hepatit olgusu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tifo hepatitli olguların serum alanin transaminaz (ALT) artışı viral hepatitlere göre daha hafif iken aspartat transaminaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeylerindeki artış daha belirgin bulunmuştur. Hastaneye başvuruda bakılan ALT değeri ile laktik dehidrogenaz (LDH) oranı tifoit hepatitte viral hepatite oranla daha küçük bulunmuştur (tifo hepatiti grubunda <4, viral hepatit grubunda >5). Tifo hepatiti varlığını gösteren diğer ipuçları arasında ateş olması, relatif bradikardi ve lökosit sayısında sola kayma sayılmıştır (9).

Tropikal bölgelerde, ateş yüksekliği ile birlikte ikterin olduğu olgularda hastalığın etkeni viral, amibik, malaryal hepatit veya leptospiroz olabileceği gibi tifo hepatiti tanısının da akla gelmesi gereklidir. Abdominal semptomlar ve ateşle başvuran ve hepatit kliniği gibi düşünülen böyle olgularda tifo hepatiti olasılığının da araştırılması, kan kültürü ve serolojik testlerin yapılması erken dönemde tanı konulmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Miller SI, Hohmann EL, Pegues DA.** *Salmonella* (including *Salmonella typhi*) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, **1995**: 2020-3.
2. **Sherlock S, Dooley J.** The liver in infections. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 9th ed. Oxford: Blackwell, **1993**: 498-502.
3. **De Brito T, Trench Vieira W, D'Agostino Dias M.** Jaundice in typhoid hepatitis: a light and electron microscopy study based on liver biopsies *Acta Hepatogastroenterol* **1997**; 24: 426-33.
4. **Durrani AB.** Typhoid hepatitis. *J Pak Med Assoc* **1995**; 45: 317-8.
5. **Özen H, Seçmeer G, Kama G, Ecevit Z, Ceyhan M, Dursun A, Anlar Y.** Typhoid fever with very high transaminase levels. *Turk J Ped* **1995**; 37: 169-71.
6. **Khan M, Coovadia Y, Sturm AW.** Typhoid fever complicated by acute renal failure and hepatitis: case reports and review. *Am J Gastroentero* **1998**; 93: 1001-3.
7. **Pramoolsincap C, Viranuvatti V.** *Salmonella* hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* **1998**; 13: 745-50.
8. **Ayhan A, Gokoz A, Karacadag S, Telatar H.** The liver in typhoid fever. *Am J Gastroenterol* **1973**; 59: 141-6.
9. **El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TM.** *Salmonella* hepatitis: analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology* **1996**; 24: 516-9.