

# Bakteriyemik Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu ve Mortalite Üzerindeki Etkisi

Kadir Demir<sup>1</sup>, Sıla Çetin<sup>2</sup>, Haluk Eraksoy<sup>2</sup>, Sabahattin Kaymakoğlu<sup>1</sup>, Halit Özsüt<sup>2</sup>, Murat Dilmener<sup>2</sup>, Semra Çalangu<sup>2</sup>

**Özet:** Şiddetli bakteriyel infeksiyonlarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu (KFB) veya ultrastrüktürel değişiklikler ile birlikte sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, 55 bakteriyemik hastada, karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALP, GGT, total bilirubin düzeylerinin en az birinde normale göre yükselme) retrospektif olarak araştırıldı. KFB hastaneye ilk başvuru sırasında vakaların % 69'unda (38/55), yaşayanların % 69'unda (35/45), ölenlerin % 70'inde (7/10), Gram-pozitif bakteriyemisi olanların % 58'inde (11/19), Gram-negatif bakteriyemisi olanların % 75'inde (27/36) saptandı. KFB'nin, mortalite üzerinde etkisinin olmadığı; KFB görülme sıklığı bakımından Gram-pozitif ya da Gram-negatif bakteriyemi arasında fark olmadığı görüldü. KFB varlığı, AST, ALT, ALP ve GGT yükselmesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamasına karşın, hiperbilirubinemi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Sonuç olarak, bakteriyemik hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunun olabileceği, bunun etyolojik ajanlarla bir ilişkisinin olmadığı ve mortaliteyi etkilemediği; hiperbilirubinemi varlığında ise mortalitenin arttığı kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Bakteriyemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, mortalite, hiperbilirubinemi.

**Summary:** *Hepatic dysfunction and its impact on mortality in bacteremic patients.* It is well known that hepatic dysfunction (HD) or ultrastructural changes together with jaundice and elevated serum levels of liver enzymes take place in severe bacterial infections. In our study we investigated HD that is elevation in serum levels of at least one of the following: AST, ALT, ALP, GGT, and total bilirubin in 55 patients, retrospectively. HD was found in 69% of the 55 patients on admission, in 69% of the 45 patients alive, in 70% of the 10 patients died, in 58% of the 19 patients who had Gram-positive bacteremia, and in 75% of the 36 patients who had Gram-negative bacteremia. The HD was found to have no impact on the mortality rate. It was also found that there was no significant difference in the prevalence of HD between Gram-negative and Gram-positive bacteremia. Whilst elevations in AST, ALT, ALP or GGT levels had no significant relations to the mortality, hyperbilirubinemia was found to be significantly related to the mortality. In conclusion, HD can take place in bacteremic patients, the occurrence of HD has no relation with the etiologic agent, and does not affect the mortality, however, hyperbilirubinemia is related to increase in mortality.

**Key Words:** Bacteremia, hepatic dysfunction, mortality, hyperbilirubinemia.

## Giriş

Şiddetli bakteriyel infeksiyonlarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu (KFB) ya da strüktürel değişikliklerle birlikte sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme olduğu bilinmektedir (1-8). Bu değişiklikler orta derecede ve kısa süreli olup, bakteriyel infeksiyonun tedavisiyle geriye dönmektedir (9,10). Özellikle pediatrik yaş grubunda bu değişikliklerin iyi tanımlanmasına karşın, erişkinlerde şiddetli bakteriyel infeksiyonlardaki bildirilen sonuçlar arasında farklılık göze çarpmaktadır (6,9). Hastalarda sarılığın görülme oranı, çeşitli çalışmalarda % 0.6-34 arasında bildirilmiştir (7,9,11). Mortalitenin sarılığın bulunduğu vakalarda daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (2,7); de-

ğişmediğini ileri sürenler de vardır (4,9,12). Bakteriyemik hastalarda kolestaz enzimleri ve bilirubin arasında diskordans bildirilmiş, bunlarda özellikle safra tuzlarından bağımsız safra ekskresyonunun bozulduğu öne sürülmüştür (4,11-14). Hepatoselüler hasarın göstergesi olan aminotransferazlarda da benzer karışıklık söz konusudur. Çalışmalar arasındaki bu fark, hasta gruplarının özelliklerine, bakteriyemi öncesinde hepatobiliyer sistem hastalığı olanların çalışmaya alınıp alınmamasına bağlı olabilir (9).

Bu çalışmada, daha önce hepatobiliyer sistem hastalığı öyküsü olmayan ve hastaneye başvurusunda, öyküsü ve yapılan fizik muayenesiyle karaciğer hastalığı düşünülmeyen 55 bakteriyemik hastada, KFB'nin sıklığı, düzeyi, prognoza etkisi, bunların tedavi ve Gram-pozitif ya da Gram-negatif bakteri infeksiyonuna göre farklılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## Yöntemler

1990-1993 arasında İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Klinik

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul  
(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (11-15 Eylül 1994, Ürgüp) ve 11. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi (6-9 Kasım 1994, Antalya) 'nde bildirilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların Başvurusunda Elde Edilen Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Sıklık ve Derece Olarak Değerlendirilmesi**

Değerler	AST	ALT	ALP	GGT	Total Bilirubin
Normal, %	51	40	70	63	76
Yüksek, %					
1-2 kat	16	22	16	7	11
2-3 kat	13	14	10	7	7
> 3 kat	20	24	4	23	6
Maksimum değer	438 U/lt	451 U/lt	21 BLU/lt	598 U/lt	6.8 mg/dl

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, GGT: gamma-glutamil transpeptidaz

**Tablo 2. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu (KFB) Görülme Durumuna Göre Hastaların Değerlendirilmesi**

	KFB Görülenler		KFB Görülmeyenler	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Gram-pozitifler (n=19)	11	(58)	8	(42)
Gram-negatifler (n=36)	27	(75)	9	(25)
Yitirilenler (n=10)	7	(70)	3	(30)
Yaşayanlar (n=45)	31	(69)	14	(31)
Toplam (n=55)	38	(69)	17	(30)

**Tablo 3. Tedavi Seyrinde Tüm Hastalarda Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
AST (U/lt)	77.3±12.4	52.8±11.7	0.01
yüksek vakalar %	49	29	0.002
ALT (U/lt)	80.5±12.5	49.1±7.4	0.01
yüksek vakalar %	60	40	0.001
ALP (BLU/lt)	3.3±0.5	2.5±0.3	0.02
yüksek vakalar %	30	16	0.006
GGT (U/lt)	119.5±30.6	83.0±26.6	0.12
yüksek vakalar %	37	37	0.87
Total Bilirubin (mg/dl)	1.1±0.2	1.0±0.4	0.88
yüksek vakalar %	24	15	0.001
Total KFB, %	69	60	0.01

Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, yoğun bakım birimleri dışındaki dahili servislerden gönderilen kan kültürlerinin sonuçlarından bakteriyemik olduğu saptanan ve kayıtlarına ulaşılabilen 55 hasta bu çalışmanın kapsamına alındı. On iki hastada hematolojik kötüleşme hastalığı (dokuzu lösemi ve üçü multipl myelom) vardı. Çalışma kapsamına önceden karaciğer ve safra yolları hastalığı olduğu bilinen ya da bakteriyemi odağı karaciğer ve safra yolları olan hastalar alınmadı. Hastaların bakteriyemik olduğunu kabul etmek için, aynı gün içinde art arda alınmış en az üç kan kültürünün pozitif olması koşulu arandı. Bu 55 hastanın, ilk başvurdu-

ğunda, yaşayanlarda hastaneden çıkarılırken, ölenlerde ise bakılabilen en son serum aspartat aminotransferaz (AST), serum alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), total ve direkt bilirubin düzeyleri ve rutin laboratuvar incelemeleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Yapılan biyokimyasal incelemelerden en az birinde AST > 40 U/lt, ALT > 35 U/lt, ALP > 2.9 Bessey-Lowry U/lt, GGT > 50 U/lt ve total bilirubin > 1.0 mg/dl saptanması, KFB olarak kabul edildi. Antibiyotik tedavisi, hastaların başvurusunu izleyerek klinik tanıya uygun bir biçimde, empirik olarak başlandı. Kan kültürü, antibiyogram sonucu ve tedaviye alınan klinik yanıt göz önünde tutularak, antibiyotik tedavisi aynen ya da değiştirilerek sürdürüldü. Biyokimyasal incelemeler Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum ALP, total bilirubin kolorimetrik; AST, ALT ve GGT ise kinetik yolla DAX 72 otoanalizörü (Techicon, Bayer Diagnostics) kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel analizde SPSS istatistik programı kullanılarak, sürekli değişkenler yerine göre eşlenmiş ya da eşlenmemiş Student-t testi, nominal değerler ise  $\chi^2$  testi (gerekirse, Fischer'in kesin testi) ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişki de Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Değerler ortalamaya  $\pm 1$  SEM olarak verildi. "p değeri" 0.05'ten küçük olanlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Sonuçlar

Hastaların 21'i kadın, 34'ü erkek olup, yaş ortalamaları  $39.71 \pm 2.24$  yıl (15-78 yıl, ortalama  $\pm 1$  SEM) idi. KFB, 38 hastada (% 69)

saptandı. Hiçbir hastada kaşıntı yakınması yoktu. Sarılık dokuzunda (% 16) vardı. Hastaların 19'unda (% 35) Gram-pozitif, 36'sında (% 65) ise Gram-negatif bakteriyemik olduğu saptandı. Değerlendirildiğinde, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemide KFB görülme sıklığı arasında fark olmadığı ( $p=0.19$ ); KFB görülen hastalarda, mortalite hızının da anlamlı olarak artmadığı ( $p=0.94$ ) bulundu. Hastaların sonuçları, Tablo 1, 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. Serum bilirubinemi, ALP ve GGT düzeyleri arasında korelasyon araştırıldığında, bilirubineminin hem ALP ( $r=0.152$ ,  $p=0.29$ ) hem de GGT ile ( $r=0.315$ ,  $p=0.90$ ) ilişkisiz olarak etkilendiği saptandı.

**Tablo 4. Yaşayan Ölen ve Tüm Hastalarda Tedavi Seyrinde Görülen Değişiklikler**

	Tüm Hastalarda (n=55)			Ölen Hastalarda (n=10)			Yaşayan Hastalarda (n=45)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
AST (U/lt)	77.3±12.4	52.8±11.7	0.01	89.7±45.1	110.1±56.9	0.46	74.5±11.7	40.0±6.3	0.001
ALT (U/lt)	80.5±12.5	49.1±7.4	0.01	86.1±43.0	85.9±27.5	0.99	79.2±12.2	41.0±6.3	0.001
ALP (BLU/lt)	3.3±0.5	2.5±0.3	0.02	3.2±0.8	3.6±1.4	0.65	3.4±0.5	2.2±0.2	0.008
GGT (U/lt)	119.5±30.6	83.0±26.6	0.12	194.3±78.0	219.8±119.4	0.69	100.8±32.6	48.8±9.1	0.043
T.bilirubin (mg/dl)	1.08±0.2	1.0±0.4	0.88	1.6±0.6	2.4±1.8	0.55	0.95±0.18	0.7±0.1	0.183

Hastaların kan kültürlerinde, *Staphylococcus aureus* 12, koagülaz-negatif stafilkokklar 3, viridans streptokoklar 2, *Streptococcus pneumoniae* 1, *Enterococcus faecalis* 1, *Acinetobacter* spp. 4, *Escherichia coli* 2, *Klebsiella pneumoniae* 4, *Serratia marcescens* 1, *Brucella melitensis* 13, *Salmonella typhi* 12 vakada izole edilmiştir.

### İrdeleme

Bakteriyemik hastalarda yapılan çalışmalarda KFB'ye rastlandığı bildirilmektedir (2,4,7,9,10). Bu çalışmada 38 hastada (% 69) KFB'ye rastlanmıştır. Bakteriyemide karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperbilirubinemi ve sarılıktan daha fazla bulunmuştur (sırasıyla, % 69, % 24, % 13). Hiçbir vakada tek başına hiperbilirubinemi saptanmamış ve hiperbilirubineminin her zaman enzim yükselmesiyle birlikte olduğu görülmüştür. Geçmiş çalışmalarda enzim düzeylerinin muhtemelen sadece sarılığı olanlarda araştırılmış olmasıyla ilgili olarak sarılığa enzim yükselmesinden daha sık rastlandığı bildirilmiştir (2,4,7,10). Oysa Sikuler ve arkadaşları (9)'nın yaptıkları prospektif çalışmada, enzimler, bütün hastalarda araştırılmış ve enzim yükselmesine, sarılıktan daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Hastalarımızda enzim yükselmesi genelde orta derecede bulunmuştur. Enzim yükselmesiyle prognoz arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 5). Bu bulgu, literatürle uyumludur (9). Ölen hastalarla yaşayanlar arasında hastaneye ilk başvuru- larında, enzimler farklılık göstermemiştir. Enzimlerin, yaşayan vakalarda antibiyotik tedavisiyle düşmesi, ölenlerde ise tedaviye karşın yükselme eğilimi göstermesi; prognoz- un kötü olduğunu, başlangıçtaki değerlerden çok, enzim değerlerinin tedaviye karşın azalmamasının gösterebileceğini düşündürmektedir (Tablo 4).

Hastalarımızın 13'ünde (%24) hiperbilirubinemi, klinik olarak sarılık ise 7 hastada (% 13) bulunmuştur. Literatürde 1150 hasta ile yapılan bir çalışmada sarılık % 0.6 (7), 82

hastalık bir seride % 54 (2), 84 vakalık bir diğerinde de % 6 (9) oranında bildirilmiştir. Sarılığın varlığının prognostik önemi de uzun süre tartışılmıştır. Bizim serimizde yitirilen hastaların beşinde (% 50) hiperbilirubinemi, ikisinde (% 20) sarılık saptanmıştır. Mortalitenin hiperbilirubinemiyle anlamlı bir biçimde artmasına (p=0.04) karşılık, sarılığı olanlarda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.66). Bazı çalışmalarda sarılığın varlığında mortalitenin daha yüksek olduğu (2,7), bazılarında ise değişmediği (9) bildirilmiştir. Bu farklı sonuçlar, seçilen hasta grubunun özelliklerine, bakteriyemi öncesinde hepatobiliyer sistem hastalığı bulun- masına ya da çalışmaya bakteriyemi odağı karaciğer ve safra yolları olan hastaların da alınmasına bağlı olabilir (9).

Kan kültürlerinde izole edilen bakterilerin Gram-pozitif ve Gram-negatif oluşuna göre hastalarımızı değerlendirdi- ğimizde de KFB görülme oranının anlamlı olarak değişme- diği görülmüştür. Bakteriyemde görülen KFB'nin patoge- nezi halen tam olarak bilinmemektedir. Rolü olduğu düşün- ülen etmenler, bakteriyel endotoksinler (11,14,15), mal- nütrisyon, ateş, hemoliz, hepatik kan akımında azalma, he- patik iskemi ve sepsise bağlı metabolizmada artış (9) ve bakteriyel invazyondur (16). Çalışmamızda da KFB'nin, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyemilerde benzer sık- lıkla görülmesi, yalnızca bakteri ve bakteri toksinlerinin et- kisine bağlanamayacağını ve muhtemelen multifaktöriyel olduğu görüşünü (9) desteklemektedir.

Sonuç olarak, bakteriyemide hepatoselüler hasara bağlı olarak aminotransferaz ve kolestatik enzim düzeylerinde orta derecede yükselme görülmektedir. Bunun Gram-negatif bakteriyemide daha belirgin olduğu ve uygulanan tedavinin etkili olduğu hastalarda da anlamlı derecede düzelme göster- diği kanısına varılmıştır. Nadir de olsa görülebilen yüksek değerler karşısında, primer bir karaciğer hastalığı olup olma- dığı araştırılmadan önce, infeksiyonun tedaviyle kontrol altına alınması ve değişikliklerin izlenmesi yararlı olabilir.

**Tablo 5. Yaşayan ve Ölen Gram-Pozitif ve Gram-Negatif Bakteriyemik Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri**

	Ölenlerin Tedavi Öncesi	Yaşayanların Tedavi Öncesi	p	Gram-Negatif Tedavi Öncesi	Gram-Pozitif Tedavi Öncesi	p
AST (U/lt)	89.7±45.1	74.5±11.7	0.64	97.6±17.6	38.8±7.9	0.02
ALT (U/lt)	86.1±43.04	79.2±12.2	0.88	101.4±17.9	40.7±6.2	0.02
ALP (BLU/lt)	3.2±0.8	3.4±0.5	0.89	3.8±0.7	2.4±0.4	0.08
GGT (U/lt)	194.3±78.0	100.8±32.6	0.31	143.0±40.4	54.8±17.3	0.21
T.bilirubin (mg/dl)	1.6±0.6	0.95±0.2	0.31	1.1±2.4	1.0±0.3	0.74

**Kaynaklar**

1. Fahländer H, Huber F, Gloor F. Intrahepatic retention of bile severe bacterial infections. *Gastroenterology* 1964; 47: 590-9
2. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR Jr. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 1-9
3. Miller DF, Irvine RW. Jaundice in acute appendicitis. *Lancet* 1969; 1: 321-3
4. Miller DJ, Keeton GR, Webber BL, Saunders SJ. Jaundice in severe bacterial infection. *Gastroenterology* 1976; 71: 94-7
5. Neale G, Caughey DE, Mollin DL, Booth CC. Effects of intrahepatic and extrahepatic infection on liver function. *Br Med J* 1966; 1: 382-7
6. Seeler RA, Hahn K. Jaundice in urinary tract infection in infancy. *Am J Dis Child* 1969; 118: 553-8
7. Vermillion SE, Gregg JA, Baggenstoss AH, Bartholomev LG. Jaundice associated with bacteremia. *Arch Intern Med* 1969; 124: 611-8
8. Zimmerman HJ, Thomas JJ. The liver in pneumococcal pneumonia: observations in 94 cases on liver function and jaundice in pneumonia. *J Lab Med* 1950; 35: 556-67
9. Sikuler E, Guetta V, Keynan A, Neuman L, Schlaeffer F. Abnormalities in bilirubin and liver enzyme levels in adult patients with bacteremia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2246-8
10. Zimmerman HJ, Fang M, Utili R, Seeff LB, Hoofnagle J. Jaundice due to bacterial infection. *Gastroenterology* 1979; 77: 362-74
11. Gourley GL, Chesney PJ, Davis JP, Odel GB. Acute cholestasis in patients with toxic-shock syndrome. *Gastroenterology* 1981; 81: 928-31
12. Pirovino M, Meister F, Rubli E, Karlaganis G. Preserved cytosolic and syntetic liver in jaundice of severe extrahepatic infection. *Gastroenterology* 1989; 96: 1589-95
13. Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins III WO. Marked elevation in serum alkaline phosphatase activity as a manifestation of systemic infection. *Gastroenterology* 1980; 78: 592-7
14. Quale JM, Mandel LJ, Bergasa NV, Straus EW. Clinical significance and pathogenesis of hyperbilirubinemia associated with Staphylococcus aureus septicemia. *Am J Med* 1988; 85: 615-8
15. Adiolfi LE, Utili R, Gaeta GB, Perna P, Ruggiero G. Presence of endotoxemia and its relationship to liver dysfunction in patients with typhoid fever. *Infection* 1987; 15: 359-62
16. Weinstein L. Bacterial hepatitis: a case report on an unrecognized cause of fever of unknown origin. *N Engl J Med* 1978; 299: 1052-4