

KLORAMFENİKOLE DİRENÇLİ BİR TİFO OLGUSU*

Recep ÖZTÜRK¹, Ali MERT², Cafer EROĞLU¹, Fehmi TABAK²,
Ali DUMANKAR², Yıldırım AKTUĞLU²

ÖZET

Kloramfenikole dirençli bir tifo olgusu sunulmuş ve konu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

A case of typhoid fever resistant to chloramphenicol.

A case of typhoid fever resistant to chloramphenicol is presented and the medical literature related to the subject has been reviewed.

GİRİŞ

Salmonella cinsi bakteriler, *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan sporsuz, Gram negatif, flajellaları ile hareket eden bakterilerdir. Tifo *S.typhi*'nin etken olduğu, tifo dışı salmonellozlar ise *S.typhi* dışındaki salmonellalardan biriyle oluşan infeksiyonlardır. Salmonelloz günümüzde de gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (9,17).

Tifo tedavisinde klasik olarak kullanılan kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) gibi antimikrobiyal ilaçlara karşı son yıllarda tüm dünyada gittikçe artan bir direnç gelişimi gözlenmektedir (9,17). Ülkemizde ise yaptığımız taramalarda 1993 tarihine kadar olgu bildirmisi olarak sunulmuş kloramfenikole dirençli tifo olgusuna rastlayamadık. Burada Ekim 1993'de izlenen kloramfenikol, ampisilin ve TMP-SMX'e dirençli bir tifo olgusu sunulmuş ve özellikle ülkemizde kloramfenikole direnç durumu tartışılmıştır.

OLGU

25 yaşında erkek hasta, 7 gündür yüksek ateş, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı-kusma ve kilo kaybı (4 kg) yakınmaları nedeniyle yatırılmıştır. Bu yakınmalarla gittiği iki ayı hekim tarafından verilen antibiyotiklerle (amoksisilin+klavulanik asit, 625 mg dozda, 4 kez PO almış; sefazolin 1000 mg, 7 kez İM yaptırmış) iyileşmediği öğrenilmiştir. Ateş 40 °C, nabız dakikada 80 ve 4 cm hepatomegali saptanmıştır. Hct % 37, lökosit 4600/mm³ (% 43 PNL, % 57 lenfosit), ESH 27 mm/saat, AST 246 U/L, ALT 361 U/L ve alkali fosfataz 123 U/L (N: 37-111) bulunmuştur. Gruber-Widal testinde *S.typhi* anti-O antikorları 1/400'de pozitif, anti-H antikorları ise negatif olarak saptanmıştır. Hemokültürde *S.typhi* üretilmiş, dışkı kültüründe üreme olmamıştır. Üretilen köken disk difüzyon testinde kloramfenikol, ampisilin, TMP/SMX ve

* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası).
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1-Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2-İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul.

tetrasikline dirençli; siprofloksasin ve seftriaksona duyarlı bulunmuştur. Buyyon dilüsyon yöntemiyle kökenin MIC değerleri kloramfenikol ve ampisilin için 1024 µg/ml TMP/SMX için 9728/512 µg/ml ve tetrasiklin için 128 µg/ml olarak saptanmıştır. Üretilen kökenin antibiyotik direncinin kaynağını araştırmak üzere transkonjugasyon deneyi yapılmıştır. Bu amaçla nalidiksik asit ve rifampin direnci gösteren *Escherichia coli* K12 (J-53-1, Nal^r ve Rif^r; MIC değerleri: ampisilin 8 µg/ml, tetrasiklin 4 µg/ml, kloramfenikol 8 µg/ml, TMP/SMX < 4.75/0.25 µg/ml) suşu ve izole edilen bakteri ayrı ayrı LB buyyona ekilmiş, 0.5 McFarland bulanıklığına ulaşana kadar 37 °C'de üretilmiştir. Daha sonra bu üreme tüplerinden 4 ml LB buyyon bulunan tüpe 0.5'er ml aktarılmış ve gece boyunca inkübe edilmiştir. Ertesi gün bu besiyerinden 100 µg/ml nalidiksik asit ve 64 µg/ml ampisilin bulunan besiyerine pasaj alınarak transkonjugatlar seçilmiştir. Deney sonunda seçilen transkonjugatlara konjugasyonla kloramfenikol, ampisilin, TMP/SMX ve tetrasiklin direncinin aktarıldığı saptanmıştır. *S.typhi*'nin konjugatı (*E.coli*) için buyyon dilüsyon yöntemiyle MIC değerleri ampisilin için 1024 µg/ml, tetrasiklin için 128 µg/ml, kloramfenikol için 1024 µg/ml ve TMP/SMX için 9728/512 µg/ml olarak bulunmuştur. Daha sonra hem kökenin hem de konjugatın plazmidleri Kado ve Liu (7) metoduyla izole edilmiştir. *E.coli* NCTC 50192 standart kabul edildiğinde hem kökende, hem de transkonjugatta 160 kilobaz civarında büyük bir plazmid gözlenmiştir.

Ampirik başlanan siprofloksasin tedavisi (1000 mg/gün, PO, 14 gün) sürdürülmüş ve tedavinin 5. günü ateş düşmüştür. Bir yıl izlenen hastada nüks saptanmamış, Vi antikoru ve dışkı kültürü negatif bulunmuştur.

TARTIŞMA

Salmonella infeksiyonlarının tedavisinde önerilen klasik ilaçlara (kloramfenikol, ampisilin, TMP-SMX) tüm dünyada gittikçe artan oranda direnç geliştiği ve bu direncin plazmide bağımlı olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu nedenle salmonelloz tedavisinde son yıllarda yeni antibakteriyel ilaçlar (kinolonlar, 3. kuşak sefalosporinler) kullanılmaya başlanmıştır (9, 17).

Kloramfenikol tifo tedavisinde pazarlandığı 1948 yılından bu yana kullanılmaktadır. Kloramfenikole karşı *S.typhi*'de direnç gelişimi 1970'lerde plazmide bağımlı olarak ortaya çıkmış, Latin Amerika ve Asya'da dirençli suşlarla salgınlar bildirilmiştir. Bu olguların tedavisinde ampisilin ve TMP-SMX kullanılmıştır. 1989 yılından sonra, *S.typhi* suşlarında çoğul ilaç direnci birçok ülkeden (Hindistan ve Güney Asya, Kuzey Afrika, Çin, Orta Doğu ve İngiltere) bildirilmiştir (9, 12, 17).

Yurdumuzda 1981-1996 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda *S.typhi* dışı salmonellozlarda klasik tedavide önerilen ilaçlara karşı % 15 ile % 100 arasında değişen oranlarda direnç geliştiği bildirilmiştir (1-6, 8, 10, 11, 13-16, 18, 19). Ayrıca bu çalışmalarda 3. kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim, sefoperazon) karşı da yüksek oranda (% 2-82) direnç geliştiği saptanmıştır. Florokinolonlara direnç bulunmamıştır.

Ülkemizde Tekeli ve ark. (15), 1983'de Ankara'da bir tifo epidemisi sırasında izole ettikleri 80 *S.typhi* suşunda kloramfenikole % 16, ampisiline % 15 ve TMP-SMX'e % 31 oranında direnç bildirmişlerdir. Willke ve ark. (19) 1988'de Ankara'da 20 *S.typhi* suşunda kloramfenikole direnç saptamamışlardır. Sümerkan ve ark (14), 1990-1992 tarihlerinde Kayseri'de izole ettikleri 35 *S.typhi* izolatında ampisiline % 9, TMP-SMX'e % 3 oranında direnç saptarken, kloramfenikole direnç bulmamışlardır.

Baysallar ve ark. (3), 1993-1994 yıllarında Ankara'da 12 *S.typhi* suşunda kloramfenikole direnci % 25, ampisiline % 41.6 ve TMP-SMX'e % 16.7 oranında bildirmişlerdir. Oğuzoğlu ve ark. (10), 1994-1995 yıllarında İstanbul'da 37 *S.typhi* suşunda kloramfenikole direnci % 29.7, ampisiline % 40.5 olarak bulmuşlardır. Kısaca ülkemizde yapılan 3 ayrı çalışmada 1983-1995 tarihleri arasında (1983'de Ankara, 1993-94'de Ankara ve 1994-95'de İstanbul) izole edilen *S.typhi* suşlarında kloramfenikol, ampisilin ve TMP-SMX'e direnç oranları sırasıyla % 16-29.7, %15-41.6 ve % 16.7-31 olarak bildirilmiştir (3,10,15). Bu çalışmalardan kinolon direnci bakılanlarda direnç saptanmamıştır (3,10,14). Baysallar ve ark. (3)'ün çalışmasında seftriaksona, sefotaksime ve sefoperazona direnç sırasıyla % 16.7, % 16.7 ve % 25 olarak bildirilmiştir. İstanbul'dan Gülten ve ark. (5), 1995'de çoğul ilaç dirençli 4 *S.typhi* olgusu (3'ü Pakistan'lı, 1'i yerli) bildirmişlerdir.

Yedi gündür ateşi olan 25 yaşında erkek hastamızın hemokültüründe kloramfenikol, ampisilin ve TMP-SMX'e dirençli, amoksisilin+klavulanik asit, seftriakson ve siprofloksasine duyarlı *S.typhi* suşu üretilmiştir. Yapılan trankonjugasyon deneyi sonucunda bu *S.typhi* suşundan direnç plazmidinin konjugasyonla *E.coli* K12 (J-53-1)'e transfer edilebildiği gösterilmiştir. Deney bulguları çoğul antibiyotik direncinin bir plazmid üzerinde kodlandığını ve bu plazmidin konjugasyonla aktarılabildiğini göstermektedir. Çoğul direncin konjugatif bir plazmid üzerinde olması direncin kolayca yayılmasına yol açabilir. Bu sonuç bu tür kökenlerin ülkemiz için büyük tehlike arzettiğini düşündürmektedir. Ülkemizde yerli olgularda kloramfenikol direncinin saptanması, özellikle Pakistan gibi dış ülkelere gelen hasta veya taşıyıcılardan bir bulaşmayı düşündürmektedir. Nitekim gerek bizim, gerek Gülten ve ark. (5)'nin yerli olgusunun yurt dışı seyahat anamnezi yoktu. Bu amaçla bu tip turistlerin kaldığı otellerde çalışanların bulaşmada rolleri olabileceğini ve bunun araştırılması gerektiğini düşünebiliriz.

Ampirik olarak başlanıp, antibiyogram sonucuna göre devam ettirilen siprofloksasin tedavisi (1000 mg/gün, oral) 14 gün sürdürülmüş ve ateş tedavinin 5. günü düşmüştür. Bir yıl izlenen hastada nüks saptanmamış, Vi antikor ve dışkı kültürü negatif bulunmuştur.

Sonuç olarak ülkemizden de in-vitro çoğul ilaç dirençli *S.typhi* suşları bildiren yayınlar hızla artmaktadır. Bu nedenle salmonellozun tedavisinde bölge direnç durumunun bilinmesi ve antibiyogram sonucu gelene kadar ampirik tedavinin buna göre yönlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Akan Ö, Kanra G, Seçmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Berkman E: Çocuklardan izole edilen Salmonella türlerinde antibiyotik direnç durumu, 5. *Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, Kongre Kitabı s. 23, İstanbul (1995).
- 2- Akşit F, Akgün Y: Salmonella'ların en çok kullanılan ve yurdumuzda henüz kullanılmayan bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bül* 15: 49 (1981).
- 3- Baysallar M, Küçük karaaslan A, Albay A, Başustaoglu AC, Gün H: Dışkı ve kan örneklerinden izole edilen Salmonella serotiplerinin insidansı ve çoklu antibiyotik direnci, *Klinik Derg* 8: 32 (1995).
- 4- Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Kılıçturgay K: Salmonella typhimurium enfeksiyonlarının Bursa yöresindeki durumu, *Mikrobiyol Bül* 24: 95 (1990).

- 5- Gülten H, Şengöz G, Nazlıcan Ö, Beşışık SY, Mamçu D, Ulutok Ş: Ampisiline ve kloramfenikole direnç gösteren Salmonella typhi suşları, XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı s.227, Antalya (1996).
- 6- Günaydın M, Saniç A, Leblebicioğlu H, Pirinççiler M: Gaita örneklerinden izole edilen Salmonella suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, Mikrobiyol Bült 28: 352 (1994).
- 7- Kado CI, Liu ST: Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids, J Bacteriol 145: 1365 (1981).
- 8- Kılıç D, Arslan H, Kurt H, Balık I, Meço O: Salmonella grubu bakterilerin in vitro antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, 5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı s.44, İstanbul (1995).
- 9- Miller SI, Hohmann EL, Pegues DA: Salmonella (including Salmonella typhi), "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. baskı" kitabında s.2013, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 10- Oğuzoğlu N, Oldacay M, Artunkal S: Tifo ve tifo dışı Salmonella'ların çeşitli antimikrobiyalere duyarlılıkları, XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı s.225, Antalya (1996).
- 11- Öztürk R, Okyay K, Eroğlu C, Midilli K, Aygün G, Kenani Y, Samastı M: Antimicrobial susceptibility of Salmonella and Shigella strains isolated from fecal cultures in İstanbul, Turkey, FEMS Symposium: Multiple Resistant Enteric Bacilli and Their Infections", Programme and Abstracts p.39, İstanbul (1994).
- 12- Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ: Spread of multiresistant Salmonella typhi, Lancet 336: 1065 (1990).
- 13- Sözen TH, Akıncı E, Willke A, Tural D, Kandilci S: 1991-1993 yılları arasında A.Ü.T.F. laboratuvarlarında izole edilen Salmonella ve Shigella suşlarında antibiyotik duyarlılığı, 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Program ve Kongre Tutanakları s.269, Ürgüp (1994).
- 14- Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil AAygen B, Doğanay M: Klinik örneklerden izole edilen Salmonella'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bült 28: 21 (1994).
- 15- Tekeli E, Cengiz AT, Yavaşoğlu O: Salmonella typhi'nin çeşitli antibiyotiğe duyarlılığı ve ampicillin-chloramphenicol-TMP-SMX ile cephalexin etkinliğinin karşılaştırılması, Türk Hij Den Biyol Derg 47: 235 (1990).
- 16- Tıbet M, Cicioğlu B, Gerçekler D, Erdem B, Yavuzdemir Ş: Salmonella typhimurium ve Salmonella enteritidis suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci, XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Özel Kitabı s.222, Antalya (1996).
- 17- Topçu AW: Tifo ve tifo dışı salmonellozlar, "Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları" kitabında s.491, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
- 18- Tuncer I, Baysal B, Günaydın M, Saniç A, Baykan M: Dışkı örneklerinden izole edilen Salmonella typhimurium suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 4: 537 (1990).
- 19- Willke A, Altay G, Erdem B: Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, Mikrobiyol Bült 22: 17 (1988).