

SALMONELLA ENFEKSİYONLARINDA OFLOKSASİN TEDAVİSİ

OFLOXACIN TREATMENT OF SALMONELLA INFECTIONS

Serpil ÜNLÜ*, Dilek ARMAN**, Gültekin ALTAY***

zet: Bu çalışmada, 13 tifo, 9 paratifo, 8 enterokolit, 2 taşıyıcı ve 1 akut gastroenterit tanısı alan 33 erişkin salmonellozlu hasta ofloksasinle tedavi edilmiştir. Tedavinin süresi tifoda 10 gün, paratifoda 7 gün, enterokolitte 5 gün, akut gastroenteritte 3 gün ve taşıyıcılarda 7 gündü. Tedavi edilen hastaların hiçbirinde komplikasyon görülmedi ve ateş 3.0 ± 1.34 günde normal seviyelere indi. Salmonella enteritidis taşıyıcısı olan iki hastada tedaviden 7 gün sonra bakteri kayboldu. Őiddetli S. paratyphi B bakteriyemili bir hasta yaklaşık 6 ay süreyle taşıyıcı kaldı. Hastaların hiçbirinde relaps görülmedi. Erişkin yaş grubunda görülen salmonelloz olgulardaki tedavi nerileri, bulgularımız ve diğer alışmaların ışığında tekrar tartışıldı.

Summary: In the present study, 33 adult patients with salmonella infections consisting of 13 typhoid fever, 9 paratyphoid fever, 8 enterocolitis, 2 carriers, 1 acute gastroenteritis have been treated with ofloxacin. The duration of treatment was 10 days for typhoid fever, 7 days for paratyphoid fever, 5 days for enterocolitis, 3 days for acute gastroenteritis and 7 days for asymptomatic carriers. All the patients recovered without any complication and fever declined to normal levels within a mean of 3.0 ± 1.34 days. Two carriers of S. enteritidis became salmonella free after 7 days of ofloxacin treatment. One of the patients who had severe S. paratyphi B bacteremia remained carrier for about 6 months. None of the patients have relapsed. The antibiotic therapy proposals on salmonella in adults were discussed in the light of our results and the other studies.

* Arş. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

** Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı.

*** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

G İ R İ Ő

Salmonelloz dünyanın pek çok ülkesinde özellikle de geliŐmekte olan ülkelerde, yüksek mortalite ve morbidite hızı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karŐımıza çıkmaktadır (1).

Salmonella enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan antibiyotik kloramfenikoldür. Ampisilin ve kotrimoksazol alternatif antibiyotiklerdir (1, 2, 3). Ancak son yıllarda yapılan ęalıŐmalar dünyanın birçok bölgesinde *S. typhi* ve non typhi salmonella suşlarının bu antibiyotiklere önemli ölçüde direnę kazandığını göstermektedir (4, 5, 6). Ülkemizde yapılan ęalıŐmalarda *S. typhi* suŐlarında kloramfenikol, ampisilin ve kotrimoksazole önemli ölçüde bir direnę geliŐimi saptanmamıŐtır (7, 8, 9, 10). Buna karşın non typhi salmonella suŐlarında plazmid aracılıklı multipl ilağ rezistansı ülkemizde de her geçen gün artmaktadır (7).

Geniş ve yüksek antibakteriyel aktivite gösteren ve bir kinolon derivesi olan ofloksasinin salmonella suŐlarına karŐı in vitro aktivitesi oldukça iyidir (*S. typhi* için MİK50/MİK90 değerleri 0.03 - 0.06 mcg/ml, B grubu salmonella suŐları için MİK50/MİK90 değerleri 0.125 - 0.25 mcg/ml) (7). Oral alımdan sonra hızla ve tam olarak absorbe edilmekte ve tüm doku ve organlarda etkili konsantrasyonlara ulaŐmaktadır (11, 12).

Yaptığımız bu ęalıŐma ile ofloksasinin salmonella enfeksiyonlarındaki etkinliğini değerlendirdik.

MATERYAL METOD

ęalıŐmaya ofloksasinle tedavi edilen 13 tifo, 9 paratifo, 8 enterokolit, 1 akut gastroenterit, 2 taşıyıcı olmak üzere 33 yetiŐkin salmonellozlu hasta alındı. Beş hasta dışında tanı, salmonella suşlarının kandan veya gaitadan izolasyonu ile konuldu. Diğer beş hastada ise tanı, Gruber Widal serolojik reaksiyonu ve klinik bulgular değerlendirilerek konuldu. Kan kültürleri için Brain Heart infüzyon agar buyyon bifazik media ve gaita kültürü için EMB (Eosin-Methylen-Blue) besiyeri kullanıldı. Laktoz negatif koloniler identifikasyon için TSI (Triple sugar-Iron) agar ve IMU (Indol-Motility-Urea) vasatına ekildi. Son basamak olarak da slide agglutinasyon ile salmonella-0 (somatik) faktör antiserumu ve salmonella-H (flagellar) phase-1 antiserumu kullanılarak bakteri adlandırıldı. İzole edilen tüm suŐların Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile ofloksasine duyarlılığı araştırıldı (5 mcg/disk).

Hastaların Değerlendirilmesi:

Tifo; hastalarda continue yüksek ateş, rozeol, splenomegali, abdominal hassasiyet ve konfüzyon saptanmıŐtı. Bu hastaların kan ya da gaita kültürlerinde *S. typhi* üremiŐti veya Gruber Widal serolojik reaksiyonu *S. typhi* enfeksiyonu ile uyumlu idi.

Paratifo; tifoya benzer sistemik bulgular gösteren ancak klinik izolatlarında *S. typhi* dışında salmonella türleri üreyen hastalardı.

Enterokolit; beş gün ya da daha uzun süredir ateş, ishali olan hastalardı ve muhtemelen intestinal mukozaya invazyon vardı.

Akut gastroenterit; bulantı, kusma ve ishali olan hastalardı.

Taşıyıcılar; (1. hasta) iki yıl önce paratifo enfeksiyonu geçiren hastanın gaita kültüründe halen *S. paratyphi A* pozitifliği; (2. hasta) daha önce paratifo enfeksiyonu nedeni ile kloramfenikol ve ampisilin tedavisi alan hastanın gaita kültüründe *S. paratyphi B* pozitifliği.

Tedavi Dozu:

Ofloksasin 200 mg \times 2 p.o./gün şeklinde verildi. Hastaların hiçbirine analjezik, antipiretik veya steroid verilmedi.

Tedavi Süresi:

Tifoda 10 gün, paratifo ve taşıyıcılarda 7 gün, enterokolitte 5 gün ve akut gastroenteritte 3 gün süre ile tedavi verildi. Tedavi bitiminden iki gün sonra tüm hastalardan kontrol gaita kültürü alındı.

S O N U Ç L A R

S. typhi, 13 tifolu hastanın 11'inde kan ve gaita kültürlerinden izole edildi. Paratifolu 9 hastanın da 6'sında kandan ve gaitadan bakteri izole edildi. Enterokolitli ve gastroenteritli 9 hastaya bakılacak olursa, hastaların 2'sinin gaita kültüründe *S. paratyphi-A*, beşinde *S. paratyphi-B*, birinde *S. typhimurium* ve birinde de *S. enteritidis oranienburg* izole edildi. İzole edilen bütün suşlar ofloksasine duyarlı olarak bulundu.

Tedavi sonrası alınan kontrol gaita kültürlerinin tümü negatif olarak saptandı. Sadece bir hasta kontrol gaita kültürü negatif olarak taburcu edilmesine karşın, şikayeti olmaksızın bir süre sonra gaitasından tekrar aynı salmonella suşu (*S. paratyphi-B*) izole edildi, yaklaşık 6 ay sonra tekrar tedavi verilmeksizin kayboldu. Önceden kloramfenikol ve ampisilinle tedavi gören iki taşıyıcının da ofloksasin tedavisinden sonra gaita kültürleri negatifleşti.

T A R T I Ş M A

Kloramfenikol, 1948 yılından beri salmonella enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek antibiyotik olarak kullanılmaktadır. 1972 yılından itibaren özellikle tifonun endemik olduğu bölgelerden kloramfenikole dirençli suşlar bildirilmeye başlanmış ve plazmidlerle aktarılabılır multipl dirençli *S. typhi* suşlarının oranının her geçen gün arttığı saptanmıştır (6, 13, 14).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda kloramfenikol, ampisilin, kotrimoksazole dirençli *S. typhi* suşlarının bulunmadığı ancak özellikle *Salmonella B* grubu bakterilerde ampisiline, kloramfenikole ve kotrimoksazole sırası ile % 28.6, % 33, % 42.9 oranında direnç gelişmiş olduğu saptanmıştır (57).

Kloramfenikol ile tedavi edilen bakteriyemik hastalarda, bakteri antibiyotiğe duyarlı olmasına karşın hastaların % 1-% 6'sında kronik biliyer taşıyıcılık ve % 10-% 36'sında da relaps görülebileceği bildirilmektedir (16).

1981 yılında Ankara'da görülen tifo epidemisinde kloramfenikolün etkinliği geniş olarak araştırılmıştır. Bu epidemi sırasında hospitalize edilerek izlenen 68 hastaya 14 gün süre ile kloramfenikol tedavisi uygulanmıştır (10). Hastaların 10'unda relaps, ikisinde intestinal kanama ve bir hastada da intestinal perforasyon görülmüştür. Tedavi sırasında ateşin ortalama düşüş süresi 7.52 ± 4.24 gün olup hastaların 10'unda tedavi kesildikten 18-43 gün sonra relaps saptanmıştır. Kendi bulgularımızı bu çalışmanın sonuçları ile karşılaştırdığımızda tedavi süresinin daha kısa olduğu, ateşin düşme süresinin kısaldığı, komplikasyonların ve relapsların görülmediği dikkat çekmektedir (Tablo 1).

Tablo 1

Tifo Tedavisinde Kloramfenikolün Ofloksasin ile Karşılaştırılması

	Kloramfenikol	Ofloksasin
Tedavi süresi (gün)	14	10
Ateşin düşüş süresi (gün)	7.52 ± 4.24	3.0 ± 1.34
Relaps	10/68	0/13
Komplikasyon		
İntestinal kanama	2/68	0/13
İntestinal perforasyon	1/68	0/13

Son yıllarda yapılan çalışmalarda multipl dirençli salmonella suşlarının ofloksasine oldukça duyarlı oldukları bildirilmektedir. Tedavi ile mortalite ve morbiditede önemli ölçüde düşüş saptandığı ve benzer bulguların pefloksasin, norfloksasin ve siprofloksasin gibi diğer kinolon grubu antibiyotiklerle de elde edildiği bildirilmektedir (16, 17, 18, 19).

Sonuç olarak, multipl dirençli non typhi salmonella suşlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kinolonlar, özellikle de ofloksasin kullanabilecek yeni ajanlar olarak görünmektedir. Ülkemizde izol edilen *S. typhi* suşlarının kloramfenikol, ampisilin, kotrimoksazole dirençliliğinin bulunmaması nedeniyle bu antibiyotikler halen tedavide ilk seçenek ilaçlar olarak görünmektedir. Ancak bu

antibiyotiklerle tedaviye rağmen bakteri eradikasyonunun tam olarak sağlanamadığı, komplikasyonların ve relapsların da görülebileceği de bir gerçektir. Yaptığımız bu çalışmada hasta sayısı az olmakla birlikte, istenmeyen bu sonuçların hiçbirisinin görülmemiş olması, tifo tedavisinde de kinolonların yerinin oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Hoeprih PD: Infectious Diseases. 4th Ed., 1989, JB Lippincott Company, p. 712-724, Philadelphia.
2. Mandell GL, Douglas RG, Bennet ZE: Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd Ed., 1990, Churchill Livingstone, p. 1771-13, New York.
3. Corrado ML, DuPont HL, Cooperstock M: Evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of typhoid fever. Clin Infect Dis, 15 (1): 237-40, 1992.
4. Paniker CKJ, Vimola KN: Transferable chloramphenicol resistance in Salmonella typhi. Nature, 239: 109-10, 1972.
5. Dotta N, Richards H, Dotta C: Salmonella typhi in vivo acquires resistance to both chloramphenicol and cotrimoxazole. Lancet, 1181-3, 1981.
6. Goldstein FW, Chumpitaz JC: Plasmid mediated resistance to multiple antibiotics in Salmonella typhi. J Infect Dis, 153 (2): 261-66, 1989.
7. Willke A, Altay G, Erdem B: Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyoloji Bül, 22: 17-24, 1988.
8. Onul M, Tekeli E ve ark.: Patojen enterik bakterilerde antibakteriyel duyarlılık durumları. Tıp Fak Mecm, 32 (3): 321-32, 1979.
9. Kandilci S, Onul M: Tifo tedavisinde değişik antibakteriyel ilaçların tesiri. AÜ Tıp Fak Mecm, 25: 33-45, 1972.
10. Altay G: Typhoid fever outbreak in Ankara in 1981. Ankara Tıp Bülteni, 4: 1-8, 1982.
11. Keusch GT: Antimicrobial therapy for enteric infections and typhoid fever: state of art. Rev Infect Dis, 10: 199-205, 1988.
12. Wise R, Lockley MR: The pharmacokinetics of ofloxacin and review of its tissue penetration. J Antimicrobial Chemother, 22 (suppl C): 59-64, 1988.
13. Forror WE: Antibiotic resistance in developing countries. J Infect Dis, 152: 1103-6, 1985.
14. Bryn JP, Rocha H, Scheld WM: Problems in salmonellosis; rationale for clinical trials with newer beta-lactam agents and quinolones. Rev Infect Dis, 8: 189-207, 1986.
15. Trujillo I, Gutierrez MA, Arias J, Renteria M: Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and carrier state. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, April: 334-41, 1991.
16. Stahl JP, Leclercq P, Croize J: Traitement des fièvres typhoides par ofloxacin. Path Biol, 34: 505-7, 1986.
17. Cristiano P, Morelli G, Briante V, Iovene MR: Clinical experience with pefloxacin in the therapy of typhoid fever. Infections, 17 (2): 86-7, 1989.
18. Eduardo G, Zorge G, Benevante L: Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. J Infect Dis, 157: 1221-25, 1988.
19. Ferrecio C, Morris GJ, Voldivieso C: Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. J Infect Dis, 157: 1235-9, 1988.