

SITMA TEDAVİSİ ALAN BİR OLGUDA NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: ÇOK İLACA DİRENÇLİ *SALMONELLA* TYPHI ENFEKSİYONU*

A CASE WITH FEVER OF UNKNOWN ORIGIN DURING TREATMENT FOR MALARIA: MULTI-DRUG RESISTANT *SALMONELLA* TYPHI INFECTION

Kemal AKIN**, **Şükran YAVUZDEMİR*****, **Salih CESUR******,
Belkıs LEVENT*****, **Berrin ESEN*******, **Ayşe WILLKE*******

ÖZET: Tifo, *Salmonella* serotip Typhi'nin neden olduğu akut enfeksiyöz bir hastalık olup, tropikal/subtropikal bölgelerde (özellikle Hindistan, Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Afrika) endemi ve epidemilere yol açmaktadır. Bu yazıda, Afganistan'da görev yaptığı sırada sıtma tanısı konularak son bir aydır tedavi alan ancak ateşinin düşmemesi ve şikayetlerinin (kilo kaybı, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık) devam etmesi nedeniyle ülkeye dönerek hastanemize başvuran 27 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Başvuru sırasında hastanın ateşi 39.5°C olarak saptanmış ve kan yaymalarında *Plasmodium sp.* görülmemiştir. Başvurunun üçüncü gününde karın ve göğüste taş rozeler belirlenmiş, yapılan grup aglütinasyonunda *S. Typhi* O 1/800, *S. Typhi* H 1/3200 titrelerde pozitif bulunmuştur. Ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde üreyen izolatlar, *Salmonella enterica* serotip Typhi olarak tanımlanmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle izolatın ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençli, siprofloksasine duyarlı olduğu gözlenmiş ve olgu 14 günlük siprofloksasin tedavisi ile düzelmiştir.

Anahtar sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş, çok ilaca dirençli *Salmonella*, tifo, sıtma.

ABSTRACT: Typhoid fever is an acute infectious disease caused by *Salmonella* serotype Typhi, leading to endemic or epidemic outbreaks in tropical/subtropical countries (especially in India, Southeast Asia, Central and South Africa). In this report, a 27 years old male patient with malaria has been presented. The patient was diagnosed to have malaria while working in Afghanistan, and received

* XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (19-22 Eylül 2004, Kuşadası)'nde sunulmuştur.

** Çağ Hastanesi Dahiliye Polikliniği, Ankara.

*** Çağ Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

**** Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı, Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara.

***** Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara.

***** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.

malaria treatment since one month. He admitted to our hospital because of still continuing high fever, and other complaints (weight loss, night sweats, weakness, anorexia). His fever was 39.5°C at admission, and blood smears were negative for *Plasmodium* sp. On the third day of admission, rose spots were detected on the skin of the abdomen and chest, and group agglutination tests gave positive results for *S. Typhi* O (titer: 1/800), and *S. Typhi* H (titer: 1/3200). Blood cultures revealed growth of *Salmonella enterica* serotip Typhi. The isolate was found to be resistant to ampicillin, chloramphenicol, tetracyclin and trimethoprim-sulfamethoxazole, and sensitive to ciprofloxacin. The patient was treated successfully with ciprofloxacin for 14 days.

Key words: Fever of unknown origin, multi-drug resistant Salmonella, typhoid fever, malaria.

G İ R İ Ş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) terimi, klasik olarak üç haftadan uzun süreyle 38.3°C'nin üzerinde ateşi olan ve hastanede bir haftalık inceleme sonucunda tanının konamadığı hastaları tanımlamaktadır. Dünya genelinde klasik NBA hasta dizileri ile yapılan çalışmaların karşılaştırılması; coğrafi özellikler, tanı kriterleri, referans hastanelere gönderilme kriterleri, çalışmaların yapıldığı dönem ve süreler, çalışmayı yapan hekimlerin deneyim ve birikimi, laboratuvar olanakları ve hastaların yaşları gibi nedenlerle oldukça güçtür. NBA olgularında hastalığa ait hikaye ve fizik muayene bulgularının uygun laboratuvar testleri ile desteklenmesi etiyolojik ajanın belirlenmesine yardımcıdır. Hemen hemen tüm serilerde ve yaşlılarda, NBA nedenleri arasında ilk sırada enfeksiyonlar bulunmakta ve bunların içinde de tüberküloz ve özellikle akciğer dışı tüberküloz yer almaktadır. Diğer önemli sistemik enfeksiyon etkeni bakteriler arasında *Brucella*, tifo ve tifo dışı *Salmonella* türleri ile, parazitler arasında *Plasmodium*, *Babesia*, *Entamoeba*, *Toxoplasma*, *Toxocaria* ve *Trichinella* enfeksiyonları sayılabilir¹.

Tifo (tifoid ateş) tüm dünyada yıllık 30 milyondan fazla enfeksiyon ve enfeksiyonla ilişkili olarak %10 oranında mortaliteden sorumludur. *Salmonella* Typhi, kontamine su ve gıdalardan fekal-oral yolla bulaştığından, özellikle güvenilir içme suyu kaynakları, çevre ve gıda hijyeninin yetersiz olduğu ülkelerde halen önemini korumaktadır. Tifo, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ve kullanımına rağmen, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. *S. Typhi* ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, kotrimoksazol ve daha önceleri duyarlı olduğu siprofloksasin gibi ilaçlara karşı hızla direnç kazanmaktadır³.

Sıtma anofel cinsi sivrisineklerin sokmasıyla bulaşan *Plasmodium*'ların neden olduğu, tropikal bölgelerde yaygın olarak görülen paraziter bir enfeksiyondur. Tifo ve sıtma ayrımında eskiden beri tanınan zorlukların yaşandığı bilinmektedir. Tifonun ve sıtmanın başlangıç klinik bulguları ortakdır. Her iki hastalıkta lokalize bulgu olmaksızın akut febril hastalık mevcuttur. Rose lekeleri olmadığında tifoyu sıtmadan enantemle ayırmak güçtür. Splenomegali, hem tifo hem de sıtmada görülmektedir².

Bu raporda, Afganistan'da çalışırken nedeni bilinmeyen ateş tanısıyla araştırılan ve sıtma tanısı konularak tedavi verilen bir olguda, çoklu ilaç direnci gösteren *S. Typhi* enfeksiyonunun bildirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

Yirmi yedi yaşında bir erkek hasta, yüksek ateş, gece terlemesi, halsizlik, iştahsızlık şikayetleriyle hastanemize başvurdu. Anamnezden, hastanın 3 aydan beri Afganistan'daki bir Türk şirketinde mühendis olarak çalıştığı, son 1 aydır özellikle geceleri artan devamlı ateşinin ve 10 kg civarında kilo kaybının olduğu öğrenildi. Afganistan'da başvurduğu doktor tarafından kanında sıtma olduğunun söylendiği ve ismini hatırlamadığı bir sıtma ilacını bir hafta süreyle kullandığı anlaşıldı. Ancak bir hafta sonra ateşinin düşmemesi üzerine, tekrar kan örneği alındığı ve sonrasında dirençli sıtma olduğu söylenerek ikinci bir kür sıtma tedavisinin iki gün süreyle verildiği belirlendi. Hasta, ateşinin düşmemesi ve şikayetlerinin devam etmesi üzerine Türkiye'ye dönerek hastanemize başvurmuştu.

Başvuru sırasındaki fizik muayenede; genel durumu orta, bilinci açık ve koopere idi. Ateş 39.5°C, nabız 80/dk olup, sistemik muayenesi normaldi ve ciltte döküntü saptanmadı. Laboratuvar bulgularında; lökosit 5500/mm³, periferik yaymada lenfomonositoz, hemoglobin 12.4 gr/dL, trombosit 72.000/mm³, sedimentasyon hızı 40 mm/saat, CRP 46 mg/dL, SGOT 105 U/L, SGPT 84 U/L, GGT 76 U/L, LDH 1317 U/L, romatoid faktör 24 (N<8) olarak bulundu. Kalın damla ve ince yayma preparatlarında *Plasmodium* görülmedi. Tam idrar tetkikinde nitrit pozitif, 7-8 lökosit ve 8-10 eritrosit saptandı. Hastaneye kabulünün üçüncü gününde karın üst kısmı ve göğüste taş rozeler gözlemlendi. Ateş, devamlı seyir göstermekteydi. *Brucella* aglütinasyonu negatif, grup aglütinasyonunda *S. Typhi* O 1/800 pozitif, *S. Typhi* H 1/3200 pozitif, *Salmonella* Paratyphi A ve Paratyphi B negatifti. Ateşli dönemde alınan beş kan kültüründe de, biyokimyasal özellikleri *S. Typhi* ile uyumlu *Salmonella spp.* üredi. Disk difüzyon yöntemi ile bakterinin ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazole dirençli, siprofloksasine duyarlı olduğu gözlemlendi. Hastaya siprofloksasin flakon 2x400 mg i.v. başlandı. Tedavinin 5. gününde siprofloksasin tablet 2x500 mg'a geçildi ve tedavi 14 güne tamamlandı. Kontrol dışkı kültüründe üreme olmadı. Suşun Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Enterik Patojenler Laboratuvarı'nda yapılan tiplendirmesi sonucunda *Salmonella enterica* serotip Typhi olduğu belirlendi. E-test yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılığı değerlendirildiğinde; ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, streptomisin, sülfametoksazol ve trimetoprime dirençli, nalidiksik asit (4 µg/ml) ve siprofloksasine duyarlı (0.064 µg/ml) olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Tifo, içme sularının temin edilemediği, kanalizasyon atıklarının yeterince kontrol edilemediği ve kronik taşıyıcıların tanımlanamadığı ülkelerde ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde yılda 30 milyon olgu ve tifoya bağlı 600.000 ölüm geliştiği tahmin edilmektedir. Mortalite oranı, kesin tanının konması, erken antimikrobiyal tedavi ve günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kontrol

önlemlerine bağlı olarak sınırlı kalmıştır⁴. Birçok enfeksiyon hastalığı ve sistemik hastalıkla karışabilen, kontamine yiyecek ve içeceklerin ağız yoluyla alınmasıyla bulaşan sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Tifo, besin hijyeni, su ve toplumun sosyo-ekonomik koşulları ile ilişkili olup, alt yapısını geliştirememiş ülkelerde hemen her mevsim görülebilir. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyona nadiren ve sporadik olgular halinde rastlanmaktadır⁵. Tifonun ayırıcı tanısında karıştığı hastalıklardan biri de sıtmadır^{2,5}.

Gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan enfeksiyonların en sık nedeni endemik bölgelere seyahatlerdir⁶. Ülkeler arasında seyahatlerin yaygınlaşmasıyla, endemik bölgelerde yaygın olan çok ilaca dirençli (ÇİD) suşların ülkeler arasında yayılımı mümkün olmaktadır. Bu durum, ÇİD tüberküloz, klorokine dirençli *Plasmodium falciparum* sıtması, ÇİD S. Typhi ve tifo dışı salmonellozlar gibi pek çok enfeksiyonda bildirilmektedir⁷.

Geçen dekalarda ortaya çıkan ÇİD tifonun yayılımı ile, günümüzde yeterli kontrolün sağlanması üçüncü kuşak sefalosporin ve kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımını gerektirmektedir. Bu ilaçlar pahalıdır ve her ülkede kolayca temin edilememektedir. Bunlara ilaveten, son yıllarda kinolonlara dirençli S. Typhi suşları bildirilmektedir⁴. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tanı konan S. Typhi ve paratyphi A enfeksiyonlarının çoğu endemik bölgelere seyahatler sırasında kazanılmış enfeksiyonlardır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde (Güneydoğu Asya, Orta Asya, Afrika, Latin Amerika) S. Typhi suşlarında antimikrobiyal ilaçlara karşı artan oranda direnç ve ÇİD S. Typhi suşları bildirilmektedir^{4,6,7}.

Endemik bölgelere gidecekler tavsye edilecek enfeksiyon kontrol önlemleri; sağlıklı su ve gıdaların tüketilmesi, aşılama ve kemoproflaksi gibi önlemleri içermektedir⁸. ABD'de tifonun endemik olduğu bölgeleri ziyaret eden bireylerin, özellikle çocukların aşılanması önerilmektedir⁹. Tarr ve arkadaşları⁴, tifo salgınlarında ÇİD suşların ortaya çıkması ve yayılımının önlenmesinde alınacak epidemiyolojik önlemler arasında, kitle aşılamalarının, kanalizasyon alt yapı düzenlemeleri ve toplum sağlığını koruyucu önlemlere ilaveten yararlı bir önlem olduğunu bildirmişlerdir. ÇİD S. Typhi'nin dünyada epidemilere neden olduğu bölgeler arasında Hindistan, Pakistan, Güneydoğu Asya, Afrika, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkeleri sayılabilir. 1989 yılından beri Hindistan, Pakistan ve Arabistan yarımadasından ÇİD suşlar bildirilmiştir. 1997'den itibaren Nijerya ve Kenya gibi Afrika ülkelerinde ÇİD S. Typhi suşlarında artış olduğu gözlenmiştir. Bu suşların oranı tüm dünyada ülkelere ve bölgelere göre büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Çin'de %80, Pakistan'da %90, Bahreyn, Kuveyt, Katar, Umman gibi Arap ülkelerinde yaşayanlarda ve Hindistan ve Ortadoğu'ya çalışmaya giden bireylerde %70-80 oranlarında bildirilmektedir¹⁰.

Türkiye'de izole edilen S. Typhi suşlarında antimikrobiyal duyarlılık oranlarında farklılıklar olmakla birlikte en sık kloramfenikol direnci bildirilmiş ve ülkemizdeki dirençli suşların çoğunun yurtdışından gelen olgulardan izole edildiği vurgulanmıştır¹¹.

İlk ÇİD S. Typhi suşu 1980'li yılların sonlarında Güneydoğu Asya'dan bildirilmiştir. 1999-2001 yılları arasında Avrupa'da izole edilen ÇİD S. Typhi suşlarının

oranı %22'den %29'a yükselmiştir. Tifo tedavisinde kullanılan ilaçlara direnç gelişimi, yeni antibiyotiklerin kullanımını gündeme getirmiştir. Yüksek düzeyde siprofloksasin direnci saptanmazken, aynı yıllarda siprofloksasin duyarlılığında (MiK: 0.25-1.0 mg/L) azalma insidansının %20'den %26'ya yükseldiği ve kinolonlarla tedavide başarısızlık gözlemlendiği bildirilmektedir¹².

Sunduğumuz olgu, tifonun endemik olduğu bölgelerden biri olan Afganistan'dan gelmesi, hastaya sıtma tanısı konularak sıtma tedavisi verilmesi ve bu nedenle klinik tanıda sıkıntı yaşanması ve ileri incelemelerde hastada ÇİD bir suşa bağlı tifo enfeksiyonunun saptanması nedeniyle ilgi çekici bulunmuştur.

Sonuç olarak uluslararası seyahatlerin arttığı günümüzde yurt dışından gelen hastalarda nedeni bilinmeyen ateş sebepleri arasında, bulunulan ülkede endemik olarak görülen hastalıklar akla getirilmelidir. Endemik bölgelere seyahat edecekler seyahat öncesi alınması gereken önlemler anlatılmalı, gerekli bağışıklama ve kemoproflaksi uygulanmalıdır. Endemik bölgelerden gelen nedeni bilinmeyen ateşli olgularda ise bu bölgelerde yaygın olarak görülen enfeksiyon etkenlerinin ve direnç paternlerinin araştırılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yenen OŞ, Altunay H: Nedeni bilinmeyen ateş, s: 268-277. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (ed), Enfeksiyon Hastalıkları. 1996, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
2. Cunha BA: Osler on typhoid fever: Differentiating typhoid from typhus and malaria. Infect Dis Clin North Am 2004, 18: 11-125.
3. Maldulika U, Harish BN, Parija SC: Current pattern in antimicrobial susceptibility of *Salmonella typhi* isolates in Pondicherry. Indian J Med Res 2004, 120: 111-114.
4. Tarr PE, Kuppens L, Jones TC, et al: Consideration regarding mass vaccination against typhoid fever as an adjunct to sanitation and public health measures: Potential use in an epidemic in Tajikistan. Am Trop Med Hyg 1999, 64: 163-170.
5. Tekeli E: Tifo (Enterik ateş), s: 65-73. Tekeli E, Altay G, Sözen TH ve ark (ed), Enfeksiyon Hastalıkları. 1999, Antip AŞ, Ankara.
6. Safdar A, Kaur H, Elting L, Roiston KVI: Antimicrobial susceptibilities of 128 *S. enterica* serovar Typhi and Paratyphi A isolates from Northern India. Chemotherapy 2004, 50: 88-91.
7. Ostroff SM, Leduc JW: Global epidemiology of infectious diseases, p:167-175. In: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, New York.
8. Gorbach SW, Flagas M, Mylonakis E, Stone DR (eds): Prevention of traveler-related illness, p: 515-521. In: Five Minutes Infectious Diseases Consults. 2001, Lippincott Williams & Wilkins, USA.
9. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al: Typhoid fever in travelers: Who should be targeted for prevention? Clin Infect Dis 2004, 39: 186-191.
10. Mirza SH, Beeching NJ, Hart CA: Multi-drug resistant typhoid: A global problem. J Med Microbiol 1996, 44: 317-319.
11. Hoşoğlu S, Ayaz C, Geyik MF ve ark: *Salmonella Typhi* suşlarında antibiyotik duyarlılığı. İnfeks Derg 1998, 12: 187-190.
12. Threlfall EJ, Fisher IST, Berghold C, et al: Trends in antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A isolated in Europe, 1999-2001. Int J Antimicrob Agents 2003, 22: 487-491.