

SİPROFLOKSASİN İLİŞKİLİ ATEŞ

Dr. Cemal Üstün

Sağlık Bakanlığı, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

ÖZET

Polikliniğe bir haftalık halsizlik, terleme ve ateş yakınmalarıyla başvuran 19 yaşında erkek hasta kliniğe yatırıldı. Genel durumu orta, bilinci açık olan hastada, ateş 38,3°C/aksiller, tansiyon arteriyel 100/60 mmHg ve nabız 72/dk idi. Hastanın fizik muayenesinde pash dil ve splenomegali saptandı. Laboratuvar incelemede lökosit 2.500/mm³ (%46 lenfosit), Hb 13,8 gr/dl, Hct %40, trombosit 70.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 28 mm/h, CRP 104 mg/l, ALT 40 U/L, AST 39 U/L ve Widal testi (*Salmonella typhi* O antijeni) 1/160 titrede pozitif bulundu. Ateş-nabız diskordansı ve lökopenisi olan hastada, salmonelloz (Enterik ateş) ön tanısı ile ampirik siprofloksasin 2x500 mg/gün oral başlandı. Tedavinin beşinci gününde ateş yakınması düzelen hastanın kan kültüründe *S. typhi* üredi. Genel

durumu hızla düzelen hastada yatışın 10. gününde lökosit 6600/mm³ (%23 lenfosit), trombosit 172.000/mm³, ESH 9 mm/h, CRP 1 mg/l, ALT 23 U/L ve AST 14 U/L saptandı. Ancak hastada 38°C'nin üzerinde olan ateş yakınması başladı. Hastada yapılan tüm klinik ve laboratuvar incelemelerde, ateş nedeni olabilecek bir infeksiyon odağı saptanamadı. Ateş yakınmasının siprofloksasine bağlı olabileceği düşünülerek tedavinin 13. gününde siprofloksasin tedavisi sonlandırıldı. Siprofloksasin sonlandırıldıktan 12 saat sonra hastanın ateş yakınması düzeldi. Siprofloksasin kullanımına bağlı ateş oluşumu nadir görülen bir durumdur. Hekimler ateş etiyojisini araştırırken, antibiyotiklerin de ateş nedeni olabileceğini akılda tutmalıdırlar.

• **Anahtar Kelimeler:** Siprofloksasin, florokinolon yan etkileri, ateş. Nobel Med 2009; 5(2): 75-77

ABSTRACT

CIPROFLOXACIN RELATED FEVER

A 19-year-old male patient, referring with fatigue, sweating and fever for one week, hospitalized. His general condition was moderate, conscious, and fever was 38.3°C/axillary, blood pressure was 100/60 mmHg, pulse rate was 72/min. Rusty tongue and splenomegaly was detected in his physical examination. Laboratory examination revealed leukocyte 2.500/mm³ (46% lymphocyte), Hb 13.8 gr/dl, Hct 40%, PLT 70.000/mm³, ESR 28/h, CRP 104 mg/l, ALT 40 U/L, AST 39 U/L and Widal test (Salmonella typhi O antigen) 1/160 titer were found to be positive. In this patient, Enteric fever was clinically considered because of febris continue, dicrotic pulse and leucopenia. Ciprofloxacin was started at the dose of 2x500 mg/day orally. His fever complaint improved in 5th day of treatment, and S. typhi

grew in blood medium. In 10th day of treatment, his general condition improved dramatically and the laboratory measurements were as follows: leukocyte 6.600/mm³ (23% lymphocyte), PLT 172.000/mm³, ESR 9/h, CRP 1 mg/l, ALT 23 U/L, AST 14 U/L. Over 38°C fever complaint reoccurred. In all clinical and laboratorial investigations conducted on the patient any infection focus which may be the cause of fever wasn't detected. In 13th day of treatment, as the fever complaint was considered due to ciprofloxacin, the drug was avoided. After 12 hours without ciprofloxacin, his fever improved.

Ciprofloxacin related fever is a rare condition. When physicians are investigating the etiology of fever, they should remember that antibiotics may be cause of fever.

• **Key Words:** Ciprofloxacin, adverse effects of fluoroquinolones, fever. *Nobel Med* 2009; 5(2): 75-77

GİRİŞ

İkinci kuşak florokinolon grubu antibiyotik olan siprofloksasin, sıklıkla genitoüriner ve gastrointestinal infeksiyonlarda kullanılan etkili bir ilaçtır. Oral kullanımda biyoyararlanımı iyi olup, Gram negatif ve Gram pozitif birçok bakteri üzerinde bakterisit etki gösterir. Fagositlere iyi penetre olması, post antibiyotik etki göstermesi, yarılanma ömrünün uzun olması ve yan etkilerinin nispeten daha az olması nedeniyle yaygın olarak reçete edilmektedir.^{1, 2}

Salmonella türü bakterilerle oluşan infeksiyonlarda siprofloksasine karşı direnç gelişim oranı, tedavide kullanılan diğer antibiyotiklere (kloramfenikol, sefalosporinler, ampisilin vb.) oranla çok daha düşüktür.³ Ayrıca karşılaştırmalı olarak yapılan bazı çalışmalarda oral siprofloksasin kullanımının, parenteral sefalosporin kullanımı kadar etkili olduğu gösterilmiştir.⁴ Bu nedenle, siprofloksasin erişkinlerde Salmonella türü bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotik olmuştur.

Siprofloksasin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma ve ishal gibi hafif seyirli gastrointestinal (GİS) yan etkilerdir. Yaşamı tehdit eden, ancak nadir görülen diğer yan etkiler ise anafilaksi, vaskülit ve anjiödemdir. Ayrıca siprofloksasine bağlı ürtiker ve ilaç ateşi de bildirilmiştir.^{1, 5, 6}

Bu yazıda, enterik ateş tanısı ile takip edilen bir hastada, nadir görülmesi nedeniyle siprofloksasin kullanımına bağlı gelişen ateş olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Polikliniğe bir haftalık halsizlik, terleme ve ateş yakınmalarıyla başvuran 19 yaşında erkek hasta kliniğe yatırıldı. Hikâyesinde; bir haftadır var olan halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, kuru öksürük ve gün boyu yüksek seyreden ateş yakınmaları vardı. Bu yakınmalarla birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastanın, serolojik incelemesinde Widal testinin (S. typhi O antijeni) 1/160 titrede pozitif saptanması üzerine, enterik ateş ön tanısıyla Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine sevki yapılmıştı. Genel durumu orta ve bilinci açık olan hastada ateş 38,3°C/aksiller, tansiyon arteriyel 100/60 mmHg, nabız 72/dk saptandı. Fizik muayenede paslı dil ve splenomegali saptandı. Laboratuvar incelemede lökosit 2.500/mm³ (%46 lenfosit), Hb 13,8 gr/dl, Hct %40, trombosit 70.000/mm³, ESH 28 mm/saat, CRP 104 mg/L, ALT 40 U/L, AST 39 U/L ve Widal testi (S. typhi O antijeni)1/160 titrede pozitif bulundu. Hastanın batın ultrasonografisinde (USG) splenomegali (145 mm) saptandı. Hastada sürekli ateş, ateş-nabız diskordansı ve lökopeni olması nedeniyle, klinik olarak enterik ateş düşünüldü. Rutin kan ve gaita kültürü alınan hastaya ampirik olarak siprofloksasin tablet 2x500 mg/gün oral başlandı. Tedavinin beşinci gününde ateş yakınması düzelen hastanın, her iki koldan alınan kan kültüründe S. typhi üredi. Bakterinin adlandırılması VITEK 2 (Biomérieux, Fransa) otomatize sistemle yapıldı. Genel durumu düzelen hastada, yatışının 10. gününde 38°C'nin üzerinde olan ve gün boyu devam eden ateş yakınması başladı. Eş zamanlı laboratuvar değerlendirmesinde; lökosit 6600/mm³ (%23 lenfosit), →

trombosit 172.000/mm³, ESH 9 mm/saat, CRP 1 mg/L, ALT 23 U/L ve AST 14 U/L saptandı. Ateş nedeni olabilecek bir enfeksiyon kaynağının saptanması amacıyla hastadan kan, idrar, gaita ve boğaz kültürleri alındı. TORCH ve bruselloz serolojisi, tiroid USG, tiroid fonksiyon testleri ve otoimmün markerler (feritin, ANA, AMA, Anti-Ds DNA, Anti-LKM1) araştırıldı. Ayrıca yeni PA akciğer grafisi, batın USG, toraks ve batın bilgisayarlı tomografi tetkikleri yapıldı. Enfeksiyonun üçüncü haftasında yapılan bu incelemeler sonucunda, hastada ateş nedeni olabilecek enfeksiyonu gösteren herhangi bir bulgu veya enterik ateş komplikasyonu saptanmadı. Ateş yakınmasının siprofloksasine bağlı olabileceği düşünüldü. Tedavinin 13. gününde siprofloksasin sonlandırıldı. Siprofloksasin sonlandırıldıktan 12 saat sonra hastanın ateşi düzeldi. Klinikte üç gün daha takip edilen hastanın bu süre içinde ateşi olmadı. Şifa ile taburcu edilen hastanın 10 gün sonra yapılan kontrolünde, kan biyokimyasal parametreleri normal olarak saptandı. Ayrıca bu süreçte ateş yakınmasının olmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Genel olarak florokinolon kullanımına bağlı yan etki görülme sıklığı %5-8 oranındadır.⁷ Siprofloksasin kullanımına bağlı ilaç ateşi nadir görülen yan etkiler arasındadır.^{1, 5, 6} Antibiyotiklerle ilgili yapılan araştırmalar, genellikle yüksek doz ve uzun süreli kullanımın yüksek yan etki oranıyla birlikte olduğunu göstermiştir.¹

Enterik ateş tedavisinde, siprofloksasin 2x500 mg, 10-14 gün süreyle kullanımda etkili ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{1, 3, 8} Bu olguda, tedavi süresi 14 gün planlanmış, ancak tedavinin 10. gününde ilaç ateşi gelişmesi nedeniyle 13. günde tedavi sonlandırılmıştı. Bu durum bazı olgularda antibiyotiğe bağlı ateş oluşu-

munun, ilaç dozu ve tedavi süresiyle ilişkili olmadığını bir örneği olabilir. Bilindiği gibi, antibiyotikler dahil bütün ilaçlar ateş nedeni olabilir. Enterik ateş nedeniyle siprofloksasin tedavisi verilen bu olguda, klinik ve laboratuvar olarak yanıt alınmış ve ateş yakınması düzelmisti. Ancak tedavinin ilerleyen günlerinde (10. gün/enfeksiyonun üçüncü haftası) hastanın ateşi tekrar başladı. Yapılan tüm klinik ve laboratuvar incelemeler sonucunda, ateş nedeni olabilecek başka bir enfeksiyon veya enterik ateşe bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmadı. Bu incelemeler sonrasında, hastada ateşin siprofloksasine bağlı olabileceği düşünüldü. Enterik ateş için verilen 12 günlük tedavinin yeterli olabileceği düşünülerek siprofloksasin tedavisi sonlandırıldı. Siprofloksasin tedavisi sonlandırıldıktan sonra ateşin düzelmesi, sebep sonuç ilişkisi nedeniyle, siprofloksasine bağlandı. Ayrıca siprofloksasinin sonlandırılmasından sonra hastada bir daha ateşin olmaması, bu durumu desteklemektedir.

Ramiez CA. ve ark.⁹ prospektif olarak yaptığı bir çalışmada siprofloksasin tedavisi alan 100 hastayı izlemiş, hastaların dördünde (%4) ateş, bulantı, kusma ve döküntü geliştiğini bildirmiştir. Türkçe ve İngilizce yapılan literatür incelemesinde bu olgu ile bire bir benzeşen, siprofloksasin kullanımına bağlı, sadece ateş gelişen vaka bulunamadı. Bu nedenle, literatüre katkı sağlaması amacıyla bu olgu sunuldu.

Sonuç olarak; siprofloksasin kullanımına bağlı ateş oluşumu nadir görülen bir durumdur. Siprofloksasin verilen hastalarda klinik ve laboratuvar yanıt alındıktan sonra ateş nedeni olabilecek bir enfeksiyon odağı saptanmaması durumunda, antibiyotiğe bağlı ateş düşünülmemelidir. Ayrıca, hekimler ateş etiolojisini araştırırken, antibiyotiklerin de ateş nedeni olabileceğini akılda tutmalıdırlar.



İ İLETİŞİM İÇİN: Dr. Cemal Üstün, Sağlık Bakanlığı, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ. custun@dicle.edu.tr

GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 24 / 07 / 2008 • KABUL TARİHİ: 17 / 10 / 2008

KAYNAKLAR

- 1 Hooper DC. Quinolones, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005: 451-473.
- 2 Andriole VT. Quinolones, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (eds.) Infectious Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 250-262.
- 3 Kim AY, Goldberg MB, Rubin RH. Salmonella infections, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, (eds.) Infectious Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 618-633.
- 4 Louie TJ. Ciprofloxacin: an oral quinolone for the treatment of infections with gram-negative pathogens. J Can Med Assoc 1994; 150: 669-676.
- 5 Willke TA. Kinolonlar, Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, (eds.) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel kitabevleri, İstanbul 2002: 234-244.

- 6 Smith CR. The adverse effect of fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 1987; 19: 709-712.
- 7 De Sarro A, De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. An overview on mechanistic aspects. Curr Med Chem 2001; 8: 371-384.
- 8 Willke TA. Tifo ve Tifo dışı Salmonellozlar, Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, (eds.) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel kitabevleri, İstanbul 2002: 642-654.
- 9 Ramirez CA, Bran JL, Mejia CR, Garcia JF. Open, prospective study of the clinical efficacy of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 128-132.