

TİFO VE PARATİFO OLGULARININ TEDAVİSİNDE TİAMFENİKOL KULLANIMI*

Celal AYAZ, Sedat ARITÜRK

ÖZET

Tifo ve paratifo tanısıyla yatırılan 120 hastada tiamfenikol 4x750 mg/gün IV başlangıç dozu ile tedaviye başlanmış, ateş düştükten sonra 4x500 mg/gün oral olarak devam edilmiştir. Toplam tedavi süresi 14 güne tamamlanmıştır. Hastalar ilacı oldukça iyi tolere etmiştir. İki hastada lökopeni gelişmiş ve tiamfenikol kesilerek ampisilinle tedaviye devam edilmiştir. Üç hastada da hastalıktan on gün sonra rölaps belirtileri görülmüştür. Rölaps görülen hastalara on gün süreyle oral olarak 2x500 mg/gün siprofloksasin verilmiştir.

Tiamfenikolün tifo ve paratifo tedavisinde halen %96 oranında etkili olduğu, ancak rölaps gelişme ihtimali ve kemik iliği üzerinde toksik etkisi olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The use of thiamphenicol in the treatment of typhoid and paratyphoid fever.

The efficacy of thiamphenicol in the treatment of typhoid and paratyphoid fever was investigated on 120 hospitalized patients. Treatment was begun by 4x750 mg/day IV thiamphenicol and, when the fever was normal, continued by 4x500 mg/day oral administration. The whole course of therapy was 14 days. Patients tolerated the drug quite well. In two patients thiamphenicol was replaced by ampicillin due to the occurrence of leukopenia. In three patients signs of relaps were observed. In these cases, 2x500 mg/day oral ciprofloxacin was given for ten days.

It was concluded that thiamphenicol treatment is succesful in 96% of typhoid and paratyphoid cases, but the probability that relaps or inhibition of bone marrow should be kept in mind.

GİRİŞ

Tifo, *Salmonella typhi*'nin etken olduğu, sürekli ateş, karın ağrısı, çoğu kez konstipasyon ve bazen diyare, deliryum, taş rozeol, splenomegali ile seyreden, intestinal kanama ve perforasyona yol açabilen bir enfeksiyondur (10). Çeşitli *Salmonella* türleri ile oluşabilen paratifo da benzer belirtilerle, genellikle daha hafif ve komplikasyonsuz seyreden bir enfeksiyon grubudur. İki grup hastalıkta da kloramfenikol etkili bir antibiyotiktir. Tiamfenikol de kloramfenikol gibi amfenikol grubuna ait olup, antibakteriyel spektrumu esas olarak kloramfenikole benzer (6).

Bu çalışmada tifo ve paratifo olgularında tiamfenikolün etkinliği araştırılmıştır.

* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya).
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tifo veya paratifo tanısı ile yatırılan 72'si (%60) erkek, 48'i(%40) kadın, 15-60 yaş arasında (ortalama 32 yaş) ve lökosit sayısı 3000/mm³ üzerinde olan 120 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların hikayeleri kaydedilmiş, fizik muayeneleri ve idrar tahlili, tam kan sayımı, kan biyokimyası, CRP, akciğer grafisi, batin ultrasonografisi gibi tetkikleri yapılmıştır. Hasta serumları ile boyalı antijenler kullanılarak Gruber-Widal deneyi, rutin yöntemlerle kan kültürü ve dışkı kültürü yapılmış, izole edilen bakterilerin identifikasyonu API 20 E ile gerçekleştirilmiştir. API 20 E ile *S.typhi*, *S.paratyphi A*, *S.choleraesuis*, *S.arizonae*, dışında kalanlar *Salmonella* spp. olarak tanımlandığından, identifikasyon sonuçları da buna göre bildirilmiş ve Gruber-Widal sonuçları da dikkate alınarak olgular tifo ve paratifo olarak iki gruba ayrılmıştır.

Hastalara başlangıç tedavisi olarak IV 4x750 mg/gün tiamfenikol verilmiş, ateş düşüp genel durum düzelmeye başlayınca oral 4x500 mg/gün tiamfenikol ile tedavi 14 güne tamamlanmıştır. Tedavinin başarısı semptomların kaybolması, 40 hastada yapılan dışkı kültürü ile konmuştur.

İlaça bağlanan yan etkiler kaydedilmiş ve hastalar 10., 20. ve 30. günlerde kontrole çağırılmıştır.

BULGULAR

Gruber-Widal deneyi ve diğer laboratuvar ve klinik bulgularla 120 hastanın 95'ine (%79) tifo, 25'ine (%21) paratifo tanısı konmuştur. Gruber-Widal deneyinde tifo tanısı konan hastaların tamamının *S.typhi* antijenleri ile, paratifo tanısı konan hastalarda *S.paratyphi A* ve/veya *S.paratyphi B* antijenleri ile pozitif sonuç alınmıştır. Kan kültürlerinin 23'ünden, dışkı kültürlerinin 15'inden *Salmonella* izole edilmiş, kandan izole edilen suşların 12'si *S.typhi*, 6'sı *S.paratyphi A*, 5'i *Salmonella* spp. olarak, dışkıdan izole edilen suşların 7'si *S.typhi*, 4'ü *S.paratyphi A*, 4'ü *Salmonella* spp. olarak identifiye edilmiştir. Tedavi sonrası yapılan 40 dışkı kültüründe *Salmonella* izole edilmemiştir.

Olgularda en yaygın semptomlar ateş, iştahsızlık, baş, karın ve eklem - kas ağrısı, konstipasyon ve halsizlik olmuştur (Tablo 1). Hastaların ateşi en erken 2 günde, en geç 6 günde (ortalama 4.5 günde) düşmüştür.

Tablo 1. Olgularda saptanan semptomlar.

Semptom	Tifo		Paratifo	
	Sayı	%	Sayı	%
Ateş	95	100	25	100
İştahsızlık	85	89	12	48
Karın ağrısı	75	79	8	32
Baş ağrısı	65	68	15	60
Konstipasyon	70	74	2	8
Halsizlik	60	63	8	32
Eklem-kas ağrısı	50	53	5	20
Kuru öksürük	45	47	3	12
İshal	21	22	20	80
Deliryum	3	3	0	0

Fizik muayene ile hastalarda saptanan bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgularda fizik muayene bulguları.

Semptom	Tifo		Paratifo	
	Sayı	%	Sayı	%
Splenomegali	25	26	3	12
Hepatomegali	18	19	2	8
Hepatosplenomegali	4	4	2	8
Akciğer dinleme bulguları	2	2	2	8
Taş rozeol	2	2	0	0

Tedavi sırasında iki hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek deri döküntüsü , bir hastada kendiliğinden düzelen ishal gelişmiştir. İki tifo olgusundan birinde önce 5000/mm³ olan lökosit sayısının 2700/mm³'e, diğerinde 4500/mm³'e düşmesi üzerine bu hastalarda tiamfenikol tedavisi kesilerek ampisilin tedavisine geçilmiş ve 4 günde lökosit sayıları 4000/mm³'ün üzerine çıkmıştır. Yine üç tifo olgusunda tedaviden 10 gün sonra rölaps belirtileri saptanmış, hastalar siprofloksasinle tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak 120 hastanın 115'inde (%96) tiamfenikol tedavisi başarılı olmuştur. Başarı oranı tifo olgularında % 95 (90/95), paratifo olgularında %100 (25/25) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Alt yapı problemleri çözülmemiş ülkelerde *Salmonella* halen ciddi bir problemdir. Buna ülkemiz de büyük bir oranla dahildir (3). Klasik kitapların çoğunda tifonun tedavisinde halâ birinci seçeneğin kloramfenikol olduğu belirtilmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu ilaca karşı büyük oranda direnç olduğunu destekleyen ve aynı zamanda karşıt görüşler mevcuttur (1,2,4,5,7-9).

Nguyen ve ark. (7)'nin 1990-93 yılları arasında Vietnam'da yaptıkları bir çalışmada, 3049 hastanın değerlendirilmesinde kloramfenikole dirençli olguların olduğu belirtilmiştir.

Rasaily ve ark. (8)'nin 1990-92 yıllarında Hindistan'da 592 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, *Salmonella* türlerinin çoğunun (%92.3) kloramfenikol ve ampisiline dirençli olduğu belirtilmiştir. Rathish ve ark. (9)'nin 1991'de yine Hindistan'da 204 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada *S.typhi*'nin %94.7, *S.paratyphi*'nin %95.8 ve *S.typhimurium*'un %96.9 oranında kloramfenikole dirençli olduğu belirtilmiştir.

Gotuzzo ve ark. (5) 1994'te Peru'da 44 hasta üzerinde aztreonam ve kloramfenikolü karşılaştırmış, kloramfenikol alan grubun tümünde tam bir klinik iyileşme, aztreonam alan gruptaki dört kişide (%21) başarısız sonuç almışlardır.

Fjaerli ve Gundersen (4)'in 1990/91 yılları arasında Norveç'te 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kloramfenikol de dahil büyük oranda çoklu dirençli suşlara rastlanmıştır.

Chakrovorty ve ark. (2)'nin Yeni Delhi'de yaptıkları çalışmada in-vitro kloramfenikole dirençli olan 15 hastadan üçünde kloramfenikole klinik cevap alındığı ve böylece kloramfenikolün halen birinci seçenek olduğu belirtilmiştir.

Arnold ve ark. (1)'nin Hong Kong'da yaptıkları çalışmada kloramfenikolün %85 oranında tedavide başarılı olduğu belirtilmiştir.

Tüm çalışmaların sonuçları irdelendiğinde, dünyanın çeşitli bölgelerinde bu ilaca karşı bir direncin geliştiği ama bu oranın bölgeden bölgeye çok farklılık gösterdiği de bir gerçektir.

Çalışmamızda, kloramfenikol ile aynı grupta olan tiamfenikolün halen bölgemizde çok görülen tifo ve paratifo olgularında %96 oranında etkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuç tiamfenikolün de tifo ve paratifo olgularının tedavisinde bir seçenek olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Arnold K, Hong C S, Nelwan R, et al.: Randomized comparative study of fleroxacin and chloramphenicol in typhoid fever, *Am J Med* 94(3a): 195S (1993).
- 2- Chakravorty B, Jain N, Gupta B, et al.: Chloramphenicol resistant enteric fever, *J Indian Med Ass* 91: 10 (1993).
- 3- Edelman R, Levine M M: Summary of an international workshop on typhoid fever, *Rev Infect Dis* 8: 329 (1986).
- 4- Fjaerli H O, Gundersen SG: Typhoid fever, *Tidsskrift Norske Laegeforening* 113: 3019 (1993) (English abstract).
- 5- Gotuzzo E, Echevarria J, Carillo C, et al.: Randomized comparison of aztreonam and chloramphenicol in treatment of typhoid fever, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 558 (1994).
- 6- Kayaalp S O: *Tıbbi Farmakoloji*, 2.cilt, s.724, Feyal Matbaacılık, Ankara (1991).
- 7- Nguyen TA, Ha Ba K, Nguyen TD: Typhoid fever in South Vietnam, 1990-1993, *Bull Soc Pathol Exotique* 86: 476 (1993).
- 8- Rasaily R, Dutta P, Saha MR, et al.: Multi-drug resistant typhoid fever in hospitalized children. Clinical, bacteriological and epidemiological profiles, *Eur J Epidemiol* 10: 41 (1994).
- 9- Rathish KC, Chandrashekar MR, Nagesha CN: Multidrug resistant Salmonella typhi in Bangalore, South India, *Indian J Med Sci* 48(4): 85 (1994).
- 10- Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC: *Cecil Textbook of Medicine*, 2.cilt, s.1690, W B Saunders Co, London (1992).