

Tifo Tedavisinde Kloramfenikol ve Siprofloksasinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Paşa Göktaş, Diler Coşkun, Ferah Karaağaçlıoğlu, Güliden Hitit, Seyfi Özyürek, Emin Karagül, Nurgül Ceran

Özet: Bu çalışmada tifo tedavisinde 1948'lerden itibaren kullanılan kloramfenikol ile bir fluorokinolon olan siprofloksasinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Ocak 1991-Aralık 1993 tarihleri arasında 2 gr/gün kloramfenikol uygulanan 24 olgu retrospektif, Ocak 1994-Haziran 1996 tarihleri arasında 1 gr/gün siprofloksasin uygulanan 27 olgu ise prospektif olarak incelenmiştir. Kloramfenikol grubundaki bir (%4) olguda tedavi sırasında lökopeni gelişmiş, siprofloksasine bağlı yan etki gözlenmemiştir. Kloramfenikol grubundaki 2 (%8) olguda ateşin yedinci günde de devam ediyor olması nedeniyle siprofloksasin tedavisine geçilmiş ve üçüncü günlerde yanıt alınmıştır. Kloramfenikol veya siprofloksasin uygulanan hiçbir olguda komplikasyon ve taşıyıcılık gelişmemiştir. Sonuçta kloramfenikol ile başarı %88, siprofloksasin ile %100 olarak tespit edilmiş; ancak bu sonuç istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.0972$). Ateşin düşme süresi kloramfenikol grubunda 4.56 ± 1.50 gün, siprofloksasin grubunda ise 3.48 ± 1.45 gün olarak ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$). Bu sonuçlar ile diğer çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, tifo tedavisinde ciddi yan etki potansiyeli taşımaması, ateşi daha kısa sürede düşürmesi, daha az komplikasyon, taşıyıcılık ve nükse yol açması nedenleriyle siprofloksasinin kloramfenikole üstün olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Tifo, kloramfenikol, siprofloksasin.

Summary: Comparative efficacies of chloramphenicol and ciprofloxacin in the treatment of typhoid fever. In this study, the efficacy of chloramphenicol used since 1948 for treatment of typhoid fever was compared to that of ciprofloxacin, a fluoroquinolone. 24 patients hospitalized between January 1991-December 1993 and treated with 2 g/d chloramphenicol were evaluated retrospectively, whereas 27 patients hospitalized between January 1994-June 1996 and treated with 1 g/day ciprofloxacin were evaluated prospectively. One patient (4%) developed leukopenia in chloramphenicol group whereas no side effect was observed in ciprofloxacin group. Ciprofloxacin was given to two patients of whom fever was still present on the seventh day of chloramphenicol treatment, and response was obtained on the third day in both patients. Neither complication, nor carrier state occurred in any groups. Finally, success rate was 88% in chloramphenicol group and 100% in ciprofloxacin group, however, it was not statistically significant ($p=0.0972$). Time for fever defervescence was 4.56 ± 1.50 days and 3.48 ± 1.45 days for chloramphenicol and ciprofloxacin groups, respectively, and it was statistically significant ($p=0.015$). When our results and the results of other studies were evaluated together, ciprofloxacin seems superior to chloramphenicol for the treatment of typhoid fever because of its safer profile in terms of serious side effects, shorter time for return to normal body temperature, less complication, carrier state and relapse rates than that of chloramphenicol.

Key Words: Typhoid fever, chloramphenicol, ciprofloxacin.

Giriş

Tifo, dünyanın pek çok ülkesinde, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açan, *Salmonella typhi*'ye bağlı sistemik bir infeksiyon hastalığıdır. Antibiyotiklerin keşfinden önce tifo, haftalarca süren, %20'lere varan mortalite ile sonuçlanan bir seyir göstermiştir. 1948'lerden sonra ise kloramfenikolün tedavide kullanılması ile hastanın genel durumunun hızla düzeldiği, ateşin 2-5 günde düşmeye başladığı daha kısa seyirli bir hastalık halini almıştır. Ancak, kloramfenikolün, kemik iliği toksisitesi ve nadir de olsa aplastik anemi geliştirme riskleri nedeni ile alternatif antibiyotik arayışları süregelmiştir (1). 1970'li yıllardan itibaren, aralarında Meksika, Çin, Peru, Hindistan, Pakistan, Güney Vietnam, Kore, Suudi Arabistan'ın da bulunduğu pek çok tropik ve subtropik ülkeden artan oranlarda kloramfenikole dirençli *S.typhi* suşları bildirilmeye başlanmıştır (1-6).

Haydarpaşa Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

Ampisilin ve kotrimoksazol tifo tedavisinde alternatif antibiyotiklerdir. Ancak hiçbir portörlüğün önlenmesinde ideal değildir ve son yıllarda kloramfenikolle birlikte, bu antibiyotiklere de direnç bildirilmektedir (1,2,5,7,8).

Günümüzde, özellikle de kloramfenikole dirençli *S.typhi* infeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde, tifo tedavisinde, alternatif antibiyotik araştırmaları devam etmektedir.

Fluorokinolonlar, *Salmonella*'lara karşı yüksek in vitro etkinlik göstermeleri, hücre içine penetre olabilmeleri ve dokularda, safra ve dışkıda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri nedeni ile tifo tedavisinde ideal bir antibiyotik sınıfı olarak düşünülmüştür.

Konuyla ilgili detaylı ve geniş çalışmalar henüz gerçekleştirilmese de, ülkemizde de son yıllarda kloramfenikole dirençli *S.typhi* suşlarının varlığından bahsedilmektedir (9,10-12). Ayrıca in vitro duyarlılığa rağmen, in vivo yanıtızlık ya da portörlük söz konusu olabilmekte, nadir de olsa ciddi yan etkileri nedeni ile alternatif antibiyotik uygulamaları gündemde tutulmaktadır.

Tablo 1. Kloramfenikol ve Siprofloksasin Uygulanan Tifo Olgularının Yakınmaları

	Kloramfenikol Grubu (n=24) n (%)	Siprofloksasin Grubu (n=27) n (%)	Toplam (n=51) n (%)
Ateş	24 (100)	27 (100)	51 (100)
Üşüme-titreme	18 (75)	18 (67)	36 (71)
Terleme	5 (21)	1 (4)	6 (12)
Bulantı	9 (38)	12 (44)	21 (41)
Kusma	7 (29)	10 (37)	17 (33)
Diyare	13 (54)	18 (68)	31 (61)
Konstipasyon	4 (17)	3 (11)	7 (14)
Karın ağrısı	10 (42)	10 (37)	20 (39)
Baş ağrısı	14 (58)	16 (59)	30 (59)
İştahsızlık	16 (67)	4 (15)	20 (39)
Halsizlik	18 (75)	15 (56)	33 (65)
Döküntü	7 (29)	5 (19)	12 (24)

Bu çalışmada amacımız, in vitro olarak *Salmonella*'lara çok etkili olduğunu bildiğimiz siprofloksasin ile, yıllardır kullanılan kloramfenikolü etkinlikleri ve yan etkileri açısından karşılaştırmak ve tifoda ideal tedavi yaklaşımının ne olabileceğini tartışmaktır.

Yöntemler

Bu çalışma, Haydarpaşa Numune Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde Ocak 1991-Haziran 1996 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 51 tifo tanılı hastayı içermektedir. Ocak 1991-Aralık 1993 tarihleri arasında 14 gün süre ile 2 gr/gün kloramfenikol uygulanmış 24 olgu retrospektif, Ocak 1994-Haziran 1996 tarihleri arasında 10 gün süreyle 2x500 mg siprofloksasin uygulanan 17 olgu ise prospektif olarak incelenmiştir.

Tablo 2. Kloramfenikol ve Siprofloksasin Uygulanan Olguların Fizik Muayene Bulguları

	Kloramfenikol Grubu (n=24) n (%)	Siprofloksasin Grubu (n=27) n (%)	Toplam (n=51) n (%)
Ateş	24 (100)	27 (100)	51 (100)
Nabız			
Dikrot nabız	2 (8)	6 (22)	8 (6)
Diskordans	13 (54)	9 (33)	22 (43)
Kan basıncı			
≤90/60 mm Hg	12 (50)	10 (37)	22 (43)
Bilinç durumu			
Açık	22 (92)	24 (89)	46 (90)
Konfü	2 (8)	1 (4)	3 (6)
Ajitasyon	1 (4)	1 (4)	2 (4)
Dil kuruluğu	11 (46)	11 (41)	22 (43)
Dil pası	12 (50)	9 (33)	21 (41)
Roseol	6 (25)	7 (26)	13 (26)
Lenfadenomegali	3 (13)	2 (7)	5 (10)
Batın duyarlılığı	6 (25)	2 (7)	8 (16)
Hepatomegali	16 (67)	13 (48)	29 (57)
Splenomegali	7 (29)	7 (26)	14 (28)

Olgularımızda tifo tanısı, klinik bulgular, Gruber-Widal testi pozitifliği ve/veya kültür pozitifliği ile konulmuştur. Kloramfenikol ve siprofloksasin uygulanan olgular yan etkiler ve tedaviye yanıt açısından karşılaştırılmıştır. Tedaviye yanıt kriterleri, ateşin düşmesi ve düşme süresi, subjektif yakınmaların gerilemesi, fizik muayene bulgularının normale dönmesi, rutin laboratuvar bulgularının düzelmesi, tedavi sırasında ve tedaviden 3-7 gün sonra gerçekleştirilen kontrol dışı kültürlerinin negatifliği şeklindedir. Ateşi 7 günde kontrol altına alınmayan, yan etki gelişen ve kontrol kültüründe üreme saptanan olgular tedavide başarısız kabul edilmişlerdir. İstatistiki değerlendirmede Fisher'in kesin testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemi testi kullanılmıştır.

Sonuçlar

Ocak 1991-Aralık 1993 tarihleri arasında, kloramfenikol uygulanan 24 olgunun 5'i (%21) kadın, 19'u (%79) erkektir. Yaşları 14-60 yaş arasında, ortalama 25 olarak bulunmuştur. Ocak 1993-Haziran 1996 tarihleri arasında, siprofloksasin uygulanan 27 olgunun 6'sı (%22) kadın, 21'i (%77) erkektir. Yaşları 15-66 arasında, ortalama 29'dur

Kloramfenikol ve siprofloksasin uygulanan tifo olgularının başlıca yakınmaları Tablo 1'de, fizik muayene bulguları Tablo 2'de, bazı hemogram ve biyokimyasal tetkik sonuçları Tablo 3'te, kültür ve Gruber-Widal testi sonuçları Tablo 4'te yer almaktadır.

Yan etki açısından iki antibiyotik karşılaştırıldığında, kloramfenikol grubunda bir (%4) olguda tedavi sırasında lökopeni gelişmiş ve siprofloksasin tedavisine geçilmiştir. Siprofloksasin grubunda yan etki tespit edilmemiştir.

Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, kloramfenikol grubundaki iki (%8.33) olguda 7. günde ateşin devam ediyor olması nedeniyle siprofloksasin tedavisine geçilmiş ve bu tedavi ile ateş iki olguda da 3. günde kontrol altına alınmıştır. Sonuçta kloramfenikol uygulanan üç (%13) olguda tedavi değişikliği yapılmıştır. Kloramfenikol tedavisinde başarı oranı %88, siprofloksasinde ise %100 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark ise istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur (p=0.0972). Hiçbir grupta tifo komplikasyonu ve taşıyıcılık oluşmamıştır.

Ateşin düşme süresi kloramfenikol grubunda 4.56±1.50 gün, siprofloksasin grubunda 3.48±1.45 gün olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında ateşin düşme süresi arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.015). Kloramfenikol ve siprofloksasin uygulanan tifo olgularında tedaviye yanıt Tablo 5'te yer almaktadır.

İrdeleme

Tifo, altyapı sorunu çözülmemiş ülkelerde ciddi bir problemdir ve ülkemiz de bu problemi büyük oranda yaşamaktadır. Kloramfenikol, tifo tedavisinde 1948'lerden bu yana kullanılan bir antibiyotiktir. Son yıllarda birçok tropik ve subt-

Tablo 3. Kloramfenikol ve Siprofloksasin Uygulanan Tifo Olgularının Bazı Hemogram ve Biyokimya Sonuçları

	Kloramfenikol Grubu (n=25) n (%)	Siprofloksasin Grubu (n=27) n (%)	Toplam (n=51) n (%)
Anemi (Hb≤12 gr/dl)	3 (13)	10 (37)	13 (26)
Lökosit sayısı(/mm ³)			
2500-5000	10 (42)	8 (30)	18 (35)
5000-7000	10 (42)	10 (37)	20 (39)
7000-9000	5 (21)	8 (30)	13 (26)
Lenfositöz	19 (79)	21 (78)	40 (78)
Eritrosit sedimantasyon hızı (mm/saat)			
16-20	8 (33)	10 (37)	18 (35)
21-40	5 (21)	10 (37)	15 (25)
41-60	6 (25)	2 (7)	8 (16)
61-100	5 (21)	4 (15)	9 (18)
101-140	1 (4)	-	1 (2)
AST yükselmesi (>37 U/lt)	11 (46)	18 (67)	29 (57)
ALT yükselmesi (>41 U/lt)	10 (42)	17 (63)	27 (53)

ropik ülkede *S.typhi*'de artan oranlarda kloramfenikol direnci bildirilmektedir. Ayrıca kloramfenikol, komplikasyonları ve taşıyıcılığı önlememesi, nadir, ancak irreversibl kemik iliği toksisitesi nedenleriyle de ideal bir antibiyotik olamamıştır. Bu nedenle tifo tedavisinde alternatif antibiyotik araştırmaları devam etmektedir. Bu çalışmamızda kliniğimizde izlediğimiz tifo olgularının özellikleri ortaya konularak, tedavide kloramfenikol ile bir fluorokinolon olan siprofloksasinin etkinlikleri araştırılmıştır.

Çalışmamızdaki 51 olgunun 11'i (%22) kadın, 40'ı (%78) erkektir. Ancak literatürde tifoya erkeklerde daha sık rastlanıldığı konusunda bir bilgi yoktur; aksine, kadın-erkek arasında önemli bir fark görülmediği bildirilmektedir (13). Olgularımızın yaşları 14-66 arasında, ortalama 29.12 olarak bulunmuştur. Sırmatel ve arkadaşları (14) tifo olgularının çoğunun 15-25 yaş grubunda olduğunu belirtmişler; Tekeli ve arkadaşları (15) da 7-30 yaşlar arasında tifoya yakalanma oranının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Olgularımızın yakınma ve fizik muayene bulguları hem klasik bilgiler, hem de konuyla ilgili diğer çalışmalarla büyük oranda uyumlu bulunmuştur (13,14,16-18). Literatürde ishal ve kabızlığın birbirlerine yakın oranlarda görüldüğü çalışmaların yanı sıra (2,13,14,16,19); bizim çalışmamızda olduğu gibi ishalin daha sık, kabızlığın daha az olduğu seriler de dikkati çekmiş (20), hatta 61 tifo olgusunu içeren bir çalışmada kabızlığa hiç rastlanmadığı görülmüştür (21). Tekeli ve arkadaşları (13)'nce üşüme-

titreme, baş ağrısı, karın ağrısı-şişkinlik, ishal-kabızlık, bulantı-kusma-iştahsızlık, terleme-halsizlik-yorgunluk, paslı dil-roseol-dikrot nabız gibi yakınma ve bulguların tifonun daha çok bir ve ikinci haftalarında; karın hassasiyeti ve hepatosplenomegalinin 3-4 ve 5. haftalarında ön planda olacağı bildirilmiştir. Yakut ve arkadaşları (22) ise pediyatrik yaş grubundaki tifo olgularında diskordans tespit etmediklerini bildirmişlerdir.

Tedavi öncesi laboratuvar bulgularımız değerlendirildiğinde %26 olguda anemi, %35 olguda lökopeni, %78 olguda lenfositöz tespit edilmiştir. Tifodaki hemogram bulgularının haftalara göre değerlendirildiği çalışmada 1-2. haftalarla 3-4-5. haftalar arasında lökopeni ve anemi yönünden bir farklılık olmadığı; ancak ilk haftalar görülen polimorfonükleer lökosit artışının daha sonraki haftalarda azaldığı bildirilmiştir (13). Eritrosit sedimantasyon hızı 18 (%35) olgumuzda 20 mm/saat'in altında bulunmuştur. Sırmatel ve arkadaşları (30) da olgularının %33'ünde, Tekeli ve arkadaşları (13) ise olgularının yarısına yakınında eritrosit sedimantasyon hızını normal olarak bulmuşlardır.

Olgularımızın 29'unda (%57) AST, 27'sinde (%53) ALT yükselmesi tespit edilmiştir. Sırmatel ve arkadaşları (14) tifoda AST ve ALT yükselme oranını sırasıyla %33 ve %47 olguda; Turgut ve arkadaşları (23) ALT yüksekliğini 7/30 olguda bildirmişlerdir. Toplam 29 (%57) olguda etken kandan ve/veya dışkıdan izole edilmiştir. Gruber-Widal testi pozitifliği ise 41 (%80) olguda mevcuttur. 20 olguda kliniğimize yatıştan önce antibiyotik kullanma öyküsü tespit edilmiştir. Sırmatel ve arkadaşları (14) antibiyotik kullanmamış olguların %66'sında, antibiyotik kullanmış olanların ise %22'sinde kandan etkeni izole ettiklerini bildirmişlerdir. Gruber-Widal testi pozitifliğinin ise ilk haftalardan sonra oluştuğu bilinmektedir (13,14,24,25).

Çalışmamızdaki tifo olgularının 24'ü (%100) 14 gün süreyle 2 gr/gün kloramfenikol, 27'si (%100) ise 10 gün süreyle 1 gr/gün (2x500 mg) siprofloksasin ile tedavi edilmişlerdir. Tedaviye bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde sonuçlar şu şekilde bulunmuştur. Kloramfenikol grubunda 1 (%4) olguda tedavinin 4. gününde lökopeni geliştiği için tedaviye siprofloksasin ile devam edilmiş, siprofloksasin grubunda tedaviye bağlı yan etki gözlenmemiştir. Felek ve arkadaşları (17), toplam 26 tifo olgusunun yarısına kloramfenikol, yarısına siprofloksasin uygulamışlar; hiçbir olguda yan etki tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Turgut ve arkadaşları (23), siprofloksasin uyguladıkları 30 tifo olgusunda yan etki olarak 3 olguda hafif derecede bulantı oluştuğunu bildirmişlerdir.

Fluorokinolonlara ait yan etkilerin başında bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı, iştahsızlık gibi gastrointestinal semptomlar gelmektedir. Kinolonlar ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, huzursuzluk, uykusuzluk, konfüzyon gibi nörolojik semptomlar; ciltte döküntü ve *Candida* süperinfeksiyonuna neden olabilirler (1,26,27). Yüksek dozda ve yatkınlığı olanlarda konvülsiyon yapabildikleri, anti-inflamatuar ilaçların da fluorokinolonların prokonvülsif etkilerini artırdığı bildirilmektedir (1,16).

Kloramfenikole bağlı en ciddi yan etki, seyrek görülen ancak irreversibl olan aplastik ane-

Tablo 4. 51 Tifo Olgusunun Kültür ve Gruber-Widal Testi Sonuçları

	Kloramfenikol Grubu (n=24) n (%)	Siprofloksasin Grubu (n=27) n (%)	Toplam (n=51) n (%)
Gruber-Widal testi pozitifliği	23 (96)	18 (67)	41 (80)
Kültür pozitifliği	8 (16)	21 (41)	29 (57)
Kan	4 (8)	14 (27)	18 (35)
Dışkı	2 (4)	4 (8)	6 (12)
Kan+dışkı	2 (4)	3 (6)	5 (10)

Tablo 5. Kloramfenikol ve Siprofloksasin Uygulanan Tifo Olgularında Tedaviye Yanıt

	Kloramfenikol Grubu (n=24)		Siprofloksasin Grubu (n=27)	
	n	(%)	n	(%)
Yan etki	1	(4)	-	
Tedaviye yanıtızlık	2	(8)	-	
Komplikasyon	-		-	
Taşıyıcılık	-		-	
Başarı	22	(88)	27	(100)
Ateşin düşme süresi (gün)	4.56±1.50		3.48±1.45	

midir. Kloramfenikol, ilaca bağlı pansitopeninin en sık nedeni olarak bilinmektedir (28). Bunun dışında kloramfenikole bağlı gelişen yan etkiler arasında bulantı-kusma, diyare, stomatit, glossit gibi gastrointestinal bozukluklar, bizim olgumuzda da olduğu gibi doza bağımlı gelişen ve reversibl kemik iliği toksisitesi; ayrıca allerjik reaksiyonlar, prematüre ve yenidoğanlarda gri bebek sendromu, baş ağrısı, ruhsal depresyon, deliryum veya konfüzyon gibi nörotoksik etkiler ve Herxheimer reaksiyonu sayılabilir (29, 6).

Tifo olgularının %1-6'sının taşıyıcı kaldığı ve taşıyıcıların da hastalığın epidemiyolojisindeki önemi bilinmektedir (7,17). Olgularımızda tedavi sırasında ve tedaviden 3-7 gün sonra gerçekleştirilen kontrol dışkı kültürlerinde *S.typhi* izole edilmemiş ve taşıyıcılık gelişmediği kabul edilmiştir. Ayrıca hiçbir olgumuzda komplikasyon gözlenmemiştir.

Tifoda kloramfenikol tedavisi ile nüks oranı %5-36 olarak bildirilmektedir. Felek ve arkadaşları (17), kloramfenikol uyguladıkları 13 olgudan birinde nüks geliştiğini bildirmişlerdir. Ünlü ve arkadaşları (30)'nın bir derlemesinde ise kloramfenikol tedavisi ile tifo olgularında 10/68 oranında nüks, 2/68 oranında intestinal kanama, 1/68 oranında intestinal perforasyon bildirilmiş; bir fluorokinolon olan ofloksasin ile tedavi edilen 13 olgudan hiçbirinde nüks veya komplikasyon gelişmediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda kloramfenikol uygulanan 2 (%8) olguda ateşin 7. günde devam etmesi ile siprofloksasin tedavisine geçilmiş, 3. günde tedaviye yanıt alınmaya başlanmış ve siprofloksasin ile tam iyileşme saptanmıştır. Siprofloksasin uygulanan gruptaki tüm olgularda iyileşme olmuştur. Çolak ve arkadaşları (22) tifo olgularının %83'ünde kloramfenikole yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. *S.typhi* in vitro kloramfenikole hassas olsa bile, bu antibiyotikle bakteri eradikasyonunun tam olarak sağlanamayabileceği de bilinmektedir (30).

Ülkemizde son yıllarda kloramfenikole dirençli *S.typhi* suşlarından bahsedilse de (9-12) bildiğimiz kadarıyla konuyla ilgili detaylı ve geniş çalışmalar henüz gerçekleştirilmemiştir. *S.paratyphi'*lerde değişik oranlarda kloramfenikol, ampisilin ve kotrimoksazol direnci mevcuttur (31,32). Klinikte tifo olarak değerlendirilen ve kültür-negatif olguların bir kısmı paratifo da olabilir ve etken kloramfenikole dirençli bir suş ise tedavi yanıtız kalabilir. Kloramfenikole yanıt alınamayan olgularda bu olasılık da geçerli olabilir.

Gerek ülkemiz, gerekse yurt dışında gerçekleştirilen çalışmalarda *salmonella'*ların kinolonlara in vitro yüksek duyarlılık gösterdikleri bilinmektedir (31,32).

Çalışmamızda ateşin düşme süresi kloramfenikol grubunda 4.56±1.50 gün, siprofloksasin grubunda ise 3.48±1.45 gün olarak tespit edilmiştir. Ateşin düşme süresi açısından iki grup arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Felek ve arkadaşları (17) da ateşin düşme süresi açısından kloramfenikol ile siprofloksasin arasında anlamlı fark olduğunu, ateşin kloramfenikol ile 4.9±0.99 gün, siprofloksasin ile 3.7±0.95 günde düştüğünü bildirmişlerdir.

Ünlü ve arkadaşları (30)'nca kloramfenikol ile tedavi edilen tifo olgularında ateşin 7.52±4.24 günde düştüğü; ofloksasin ile bu sürenin 3.0±1.34 gün olduğu bildirilmiştir. Çeşitli tropik ve subtropik ülkelerde artan oranlarda kloramfenikol, ampisilin, kotrimoksazole dirençli *S.typhi* suşları izole edilmektedir (1,3,4,6,29).

Mirza ve arkadaşları (33)'nin Pakistan'da gerçekleştirdikleri çalışmada, kloramfenikole duyarlı *S. typhi* infeksiyonlarının kloramfenikol ile tedavisinde hastalığın iyileşmesinin 7-10. günlerde olduğu, kloramfenikole dirençli olguların siprofloksasin tedavisi ile bu sürenin %91 olguda 1-3 gün, geri kalanında ise 4-6 gün olduğu bildirilmiştir.

Mathai ve arkadaşları (34), tifo tedavisinde 2x750 mg siprofloksasin ile ateşin ortalama 3. günde düştüğünü ve bu dozla toplam 7 günlük tedavinin oldukça etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Wallace ve arkadaşları (20) ise çoğul dirençlilik gösteren tifo olgularında 7 gün süreyle 2x500 mg siprofloksasin tedavisini oldukça etkin bulmuşlardır.

Literatürde tifo tedavisinde diğer fluorokinolonların etkinliğinin de araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Trujillo ve arkadaşları (8)'nin bir derlemesinde tifo tedavisinde ofloksasin, pefloksasin, fleroksasinin %100; norfloksasinin %87-100, siprofloksasinin ise %92-100 oranlarında iyileşme sağladıkları bildirilmiştir. Aynı derlemede 14 gün süreyle 100 mg/kg/gün kloramfenikol ile iyileşme oranı %90 olarak bulunmuştur.

Arnold ve arkadaşları (19), tifoda bakteri eradikasyonunu 14 günlük kloramfenikol tedavisi ile %85, 7 ve 14 günlük fleroksasin tedavileri ile sırasıyla %96 ve %97 olarak bulmuşlardır. Klinik iyileşme kloramfenikol grubunda %82, 7 ve 14 günlük fleroksasin gruplarında ise sırasıyla %83 ve %100 olarak bildirilmiş; ateşin düşme süresi de fleroksasin gruplarında daha kısa bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda klinik iyileşme açısından siprofloksasin daha etkili gibi görünse de, kloramfenikol ile arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur. Ancak ateşin düşme süresi siprofloksasin grubunda daha kısa ve istatistiki olarak anlamlıdır. Siprofloksasine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmezken, kloramfenikol grubundaki bir olguda lökopeni gelişmiştir. Ne kloramfenikol ne de siprofloksasin grubunda komplikasyon, taşıyıcılık veya nüks gelişmiştir. Kendi çalışma sonuçlarımız ile yerli ve yabancı literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde, tifo tedavisinde kloramfenikol veya siprofloksasin gibi bir fluorokinolon uygulamanın çeşitli avantaj ve dezavantajlarının olduğu görülmektedir.

Kloramfenikol, tifo tedavisinde 1948'lerden beri uygulanan, oral ve parenteral formları olan etkin bir antibakteriyeldir. Ucuzdur. Ancak nadir de olsa irreversible kemik iliği toksisitesi yapabilmekte ve ilaca bağlı pansitopeniler arasında ilk sırayı almaktadır. Tifo komplikasyonlarını ve portörlüğü engellemediği, nüks oranının yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, pek çok ülkeden artan oranlarda kloramfenikole dirençli tifo olguları bildirilmektedir.

Siprofloksasin ve diğer fluorokinolonlar ise çoğul dirençli suşlar dahil *Salmonella*'lara karşı in vitro yüksek etkinlik gösteren, hücre içine penetre olabilen ve yüksek intraselüler konsantrasyonlara ulaşan bakterisid antibiyotiklerdir. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Klinik çalışmalar kloramfenikole dirençli veya duyarlı tifo olgularında oldukça etkili olduklarını, ateşi de kısa sürede düşürdüklerini göstermektedir. Çeşitli dokular, safra ve dışkıda yüksek konsantrasyona ulaşabilmeleri nedeniyle portörlüğün engellenmesi, hatta tedavisinde etkili oldukları bildirilmektedir (8). Eksperimental çalışmalar fluorokinolonların puberteden önce eklem kartilajında harabiyet yapabileceklerini gösterdiğinden, çocuklarda ve aynı nedenle gebelerde kullanılmaları önerilmemekle birlikte; çoğul dirençlilik gibi zorunluluk durumlarında gebelerde 2 ve 3. trimesterde ve çocuklarda kısa süreli kullanılabilirliğini belirten çalışmalar mevcuttur (2,35). Fluorokinolonlar pahalı antibiyotiklerdir. Yurt dışında gerçekleştirilen bir çalışmada tifo tedavisinde maliyeti 2-3 kez artırdıkları hesaplanmıştır (36). Ayrıca pek çok araştırmacı yeni antibiyotiklerin sadece dirençli olgularda seçilmeleri, rastgele kullanılmaları ile bunlara karşı da direnç sorununun ortaya çıkabileceği konusunda fikir birliği içindedirler (1,4,5,34,36). Ancak İtalya'da gerçekleştirilen bir çalışma sonucunda endemik yörelerde tifo eradikasyonunda hijyenik önlemler ile birlikte pefloksasinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (15).

Sonuçta tifo tedavisinde ciddi yan etki potansiyeli taşımaması, ateşi daha kısa sürede düşürmesi, daha az komplikasyon, taşıyıcılık ve nüks oluşturması nedenleriyle siprofloksasinin kloramfenikolden üstün olduğu düşünülmüştür.

Kaynaklar

- Mandal BK. Modern treatment of typhoid fever. *J Infect* 1991; 22: 1-4
- Hien TT, Bethell DB, Hoa NTT, et al. Short course of ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 917-23
- Kumar PD. Ciprofloxacin and typhoid fever. *Lancet* 1992; 339:740
- Panigrahi D, Roy P, Sehgal R. Ciprofloxacin for typhoid fever. *Lancet* 1991; 338:1601
- Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Treatment of multiresistant typhoid fever. *Lancet* 1991; 337: 422
- Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Ciprofloxacin and typhoid fever. *Lancet* 1992; 338: 740
- Du Pont HL. Quinolones in Salmonella typhi infection. *Drugs* 1993; 45 (Suppl 3): 119-24
- Trujillo IZ, Quiroz C, Gutierrez MA, Arias J, Renteria M. Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and the carrier state. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 334-41
- Gülten H, Şengöz G, Nazlıcan Ö, Beşşik SY, Mamcu D, Ulutok Ş. Ampisiline ve kloramfenikole direnç gösteren Salmonella typhi suşları [Özet]. In: Ağaçfidan A, Badur S, Külekçi G, eds. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996: 227
- Oğuzoğlu N, Oldacay M, Artunkal S. Tifo ve tifo dışı salmonellaların çeşitli antimikrobiyalere duyarlılıkları [Özet]. In: Ağaçfidan A, Badur S, Külekçi G, eds. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996: 225
- Baysallar M, Küçükaraşlan A, Albay A, Başustaoğlu AC, Gün H. Dışkı ve kan örneklerinden izole edilen Salmonella serotiplerinin insidansı ve çoklu antibiyotik direnci. *Klinik Derg* 1995; 8: 32-5
- Özbal Y, Öztürk MA, Kurtoğlu S, et al. Gastroenteritli olgulardan soyutlanan enteropatojen mikroorganizmalar. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1990;20:57-63
- Tekeli E, Cengiz T, Yavaşoğlu O. Tifonun ilk ve son haftalarında semptom, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Büll* 1990;24: 144-56
- Sırmatel F, Baydar İ, Namıdur M. 30 tifo olgusunun klinik, laboratuvar bulguları ve tedavileri yönünden değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 1992; 5: 165-7
- Cristiano P, Imperato L, Corpinelli C, et al. Pefloxacin versus chloramphenicol in therapy of typhoid fever. *Infection* 1995;23: 103-6
- Ayaz C, Murt F, Hoşoğlu S, Aydın K, Usta T. Tifo tedavisinde pefloksasin. *Klinik Derg* 1992; 6: 37-8
- Felek S, Akbulut A, Ocak S, Kılıç SS. Tifo tedavisinde kloramfenikol ve siprofloksasinin karşılaştırılması. *Klinik Derg* 1992; 5: 168-70
- Yakut İ, Kılınc M, Günbey S. Diyarbakır'da izlenen tifo vakalarının değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 1990; 3: 135-7
- Arnold K, Hong CS, Nelwan R, et al. Randomized comparative study of fleroxacin and chloramphenicol in typhoid fever. *Am J Med* 1993; 94: 195-200
- Wallace MR, Yousif AA, Mahroos GA, et al. Ciprofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of multiresistant typhoid fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 907-10
- Alam MN, Haq SA, Dar KK, et al. Efficacy of ciprofloxacin in enteric fever: comparison of treatment duration in sensitive and multidrug-resistant Salmonella. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 306-11
- Çolak H, Usluer G. Salmonella typhi enfeksiyonlarının tedavisinde ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfometaksazolün klinik uygulamada karşılaştırılması. *Mikrobiyol Büll* 1987; 21:20-6.
- Turgut H, Göral V, Aydın K, et al. Tifo tedavisinde siprofloksasin. *Klinik Derg* 1992; 5: 35-6
- Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 6. basım. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1980: 816-51
- Onul M. *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*. Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1983: 434
- Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. I. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994
- Suh B, Lorber B. Quinolones. *Med Clin North Am* 1995; 79: 869-94
- İslam N. A new look at typhoid. *Trop Doct* 1992; 22: 84-5
- Kumar PD. Ciprofloxacin for typhoid fever. *Lancet* 1991; 338:1143
- Ünlü S, Arman D, Altay G. Salmonella enfeksiyonlarında ofloksasin tedavisi. *Mikrobiyol Büll* 1993; 27: 228-32
- Sümerkan B, İnan M, Çağlayangül A, Aygen B, Doğanay M. Klinik örneklerden izole edilen salmonellaların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Büll* 1994; 28: 21-6
- Willke A, Altay G, Erdem B. Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Büll* 1988; 22: 17-24
- Mirza SH, Beecking NJ, Hart CA. The prevalence and clinical features of multi-drug resistant Salmonella typhi infections in Baluchistan, Pakistan. *Ann Trop Med Parasitol* 1995; 89: 515-9
- Mathai D, Kudva GC, Keystone JS, et al. Short-course ciprofloxacin therapy for enteric fever. *J Assoc Physicians India* 1993; 41: 428-30
- Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 307
- Katyal VK, Parbhakar M. Cost-effectiveness of drug therapy in enteric fever. *J Assoc Physicians India* 1993; 41:313