

Tifo Tedavisinde Kloramfenikol ile Siprofloksasin'in Karşılaştırılması

Süleyman Felek, Ayhan Akbulut, Sabahattin Ocak, S.Sırrı Kılıç

Özet: Bu çalışma; tifo tedavisinde önerilen siprofloksasin ile kloramfenikol'ün klinik etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmaya Ocak 1990 ile Mayıs 1992 tarihleri arasında tifo tanısı ile tedavi edilen kültür-pozitif 26 vaka alındı. 13 vakaya 14 gün süreyle 4x500 mg kloramfenikol, diğer 13 vakaya 10 gün süreyle 2x500 mg siprofloksasin verildi. Kloramfenikol verilen gruptaki 10 hastada (% 77) kır sağlandı. İki hastada tedaviye yanıt alınmadı. Bir hastada dört hafta sonra niğs gelişti. Bu üç vaka daha sonra siprofloksasin ile tedavi edildi. Siprofloksasin verilen gruptaki tüm hastalarda (% 100) tam bir iyileşme saptandı. Her iki ilacın iyileştirme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$). Kloramfenikol ile tedavi edilen grupta ateşin düşme süresi 4.9 ± 0.99 , siprofloksasin ile tedavi edilen grupta 3.7 ± 0.95 gün idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Her iki grupta ilaca bağlı yan etkiye rastlanmadı. Sonuç olarak, siprofloksasin'in tifo tedavisinde güvenle kullanılabilceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Tifo, kloramfenikol, siprofloksasin.

Summary: Comparison of chloramphenicol with ciprofloxacin in the treatment of typhoid fever. This study was conducted to investigate the clinical efficacy of ciprofloxacin and chloramphenicol in the suggested treatment of typhoid fever. 26 culture-positive patients who had been treated with the diagnosis of typhoid fever from January 1990 to May 1992 in our department are included in our study. 13 of these patients were given 4x500 mg chloramphenicol and the remainder received 2x500 mg ciprofloxacin for 14 and 10 days respectively. Cure was managed in 10 patients (77%) of chloramphenicol group. Two patients did not respond to our treatment. Recurrence developed in one patient. These three patients were treated with ciprofloxacin later. All patients of ciprofloxacin group could be completely cured (100%). There was no statistical difference between the clinical curability of both drugs ($p>0.05$). The time needed for temperature fall was 4.9 0.99 and 3.7 0.95 days in chloramphenicol and ciprofloxacin groups respectively and this difference was found to be statistically important ($p<0.05$). There was no side effect to either drug. As a result, ciprofloxacin was a safe alternative in the treatment of typhoid fever.

Key Words: Typhoid fever, chloramphenicol, ciprofloxacin.

Giriş

Tifo, halen birçok ülkede önemli oranda morbidite ve mortalite nedeni olmasıyla önem kazanan akut, sistemik bir infeksiyon hastalığıdır (1). Hastalığın tedavisinde dünyanın pek çok bölgesinde uzun yıllar sıklıkla kullanılan antibiyotik kloramfenikol olmuştur (2-4). Bunun yanında ampisilin ve ko-trimoksazol de uzun yıllar kullanılmış antimikrobiklerdir (2,4-7).

Salmonella typhi'nin kloramfenikol, ampisilin ve ko-trimoksazol'e karşı son yıllarda gittikçe artan oranda direnç kazandığı bildirilmektedir (8-10). Kloramfenikol'ün aplastik anemi gibi ağır potansiyel komplikasyonlarının bulunması nedeniyle hayatı tehdit eden infeksiyonlar dışında kullanılmaması gerektiği bildirilmektedir (11). Bu nedenlerle tifo tedavisinde etkili ve güvenli yeni antibiyotiklerin bulunması zorunlu hale gelmiştir.

Son yıllarda üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve kinolonların *S.typhi*'ye karşı in-vitro etkili olduğu bildirilmektedir (4,10,12). Üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılmış klinik çalışma fazla iken, siprofloksasin hakkında henüz yeterli bilgi yoktur (1,13-17). Bu çalışma; tifo tedavisinde yıllardır kullanılan kloramfenikol ile yeni bir antibiyotik olan siprofloksasin'in klinik etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı.

Yöntemler

Çalışmaya 10 Ocak 1990 ile Mayıs 1992 tarihleri arasında kliniğimizde tifo tanısı ile tedavi edilen kültür-pozitif 26

vaka alındı. Her hasta için anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarını içeren birer form dolduruldu. 13 vakaya 14 gün süreyle 4x500 mg kloramfenikol, diğer 13 vakaya 10 gün süreyle 2x500 mg siprofloksasin verildi. Her iki ilaç da oral yolla uygulandı. Kloramfenikol verilen gruptan iki hastada yedinci günde ateşin düşmemesi nedeniyle tedaviye siprofloksasin ile devam edildi.

Nüks ve portörlük yönünden hastalar ayda bir kez olmak üzere en az üç ay süreyle takip edildi.

Tablo 1. Hastaların Yaş, Cins, Bazı Laboratuvar ve İlk Fizik Muayene Bulguları

	Kloramfenikol Grubu (n=13)	Siprofloksasin Grubu (n=13)
Yaş (yıl)	32.8±4.1 (19-66)	30.2±3.3 (18-59)
Cins (E/K)	7/6	5/8
Başvurmadan önce ateş süresi (Gün)	10.5±2.2	9.4±1.9
Ateş (°C)	38.4±0.2	38.5±0.2
Splenomegali	5	2
Hepatomegali	9	6
Roseol	6	4
Delliryum	1	3
Stupor	1	1
Menenjizm	1	2
Anemi	6	6
Lökopeni	4	6
Pozitif Gruber-Widal testi	13	12

± : Standard sapma.

Tablo 2. Etkenin İzole Edildiği Örneklerin Dağılımı

Pozitif Örnek	Kloramfenikol Grubu (n=13)	Siprofloksasin Grubu (n=13)
Kan	8	6
Dışkı	3	5
Kemik iliği	0	1
Kan + dışkı	2	1

Tablo 3. Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tedavi Sonucu	Kloramfenikol Grubu (n=13)	Siprofloksasin Grubu (n=13)
Ateşin düşme süresi	4.9±0.99	3.7±0.95
iyileşme	11 (% 85)	13 (% 100)
Nüks	1 (% 8)	0
Taşıyıcı	0	0
Yan etki	0	0

Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cins, laboratuvar ve ilk fizik muayene bulguları Tablo 1, etkenin üretildiği örnekler Tablo 2, tedavi sonuçları ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Kloramfenikol verilen gruptaki 10 hastada (% 77) kür sağlandı. İki hastada tedaviye yanıt alınmadı. Bir hastada dört hafta sonra nüks gelişti. Bu üç vaka daha sonra siprofloksasin ile tedavi edildi. Siprofloksasin verilen gruptaki tüm hastalarda (% 100) tam bir iyileşme saptandı. Her iki ilacın iyileştirme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0.05$). Kloramfenikol ile tedavi edilen grupta ateşin düşme süresi 4.9 0.99, siprofloksasin ile tedavi edilen grupta 3.7 0.95 gün idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Her iki grupta ilaca bağlı yan etkiye rastlanmadı (Tablo 3).

İrdeleme

Kloramfenikol yıllardır tifo tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik olmuştur (2-4). Son yıllarda *S.typhi*'nin antibiyotiklere karşı artan oranlarda direnç gösterdiği bildirilmektedir (18-22). Kloramfenikol'e karşı değişik ülkelerden yapılan yayınlarda % 1-90 oranlarında direnç bildirilmektedir (8,9,20,23,24). Antibiyotiklere karşı direncin bölgelere göre değiştiği de bilinmektedir. Ülkemizin değişik yörelerinden yapılan yayınlarda ise % 0-48 oranında değişen oranlarda direnç görüldüğü belirtilmektedir (12,25-27). Buna karşın izole edilen tüm suşların siprofloksasin'e duyarlı olduğu bildirilmiştir (9,12,22,25).

Kloramfenikol'ün tifo tedavisinde % 70-85 oranlarında etkili olduğu bildirilmektedir (5-7,13,16,17). Tedavideki önemli problemlerden biri de relapsdır. Kloramfenikol ile yapılan çalışmalarda % 5-36 oranında relaps görüldüğü bildirilmiştir (5,17,28). Bu çalışmada kloramfenikolle tedavi edilen 13 vakadan 1 (% 7.8)'inde nüks geliştiği gözlenmiştir.

Son yıllarda tifo tedavisinde kinolonların güvenle kullanılacağı bildirilmektedir. Bu gruptan ofloksasin (2,16,17,29), norfloksasin (4,9,18) ve siprofloksasin (4,7) ile yapılmış değişik çalışmalar mevcuttur. Siprofloksasin'in tifo tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilmektedir (4,7,9,10). Bizim çalışmamızda siprofloksasin'in % 100 oranında etkili olduğu, ateşi düşürme süresinin kloramfenikol'e göre daha kı-

sa olduğu saptanmıştır.

Tifonun epidemiyolojisinde portörlerin önemi büyüktür. Hastaların % 1-6'sının portör hale geçtiği bildirilmektedir (3,14). Bu nedenle tedavide kullanılan antibiyotiklerin portörlüğe yol açmaması gerekmektedir. Kloramfenikol kullanan hastaların % 12'sinin portör olduğu bildirilmektedir (5). Kinolonların barsak lümeni, karaciğer, safra ve safra kesesine yeteri kadar geçtiği ve portörlerin tedavisinde de etkili oldukları bildirilmektedir (4,14,30,31). Bu nedenle portörlüğe yol açmaması yönünden siprofloksasin daha emin bir antibiyotik olarak görülmektedir. Kloramfenikol'ün nadir de olsa aplastik anemi gibi önemli yan etkileri vardır (3,11,18,32). Siprofloksasin ile yapılan çalışmalarda ise önemli yan etkilere rastlanmadığı belirtilmektedir (7,9). Bu çalışmada her iki grupta da yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, gerek klinik etkinliği, gerekse yan etkileri gözönüne alındığında tifo tedavisinde siprofloksasin'in kloramfenikole alternatif bir antibiyotik olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar

- Finkelstein R, Markel A. New and old drugs for treating typhoid fever. *J Infect Dis* 161: 1990; 161:159.
- Ishaq M, Farooqui BJ, Ashfaq MK, Khan MA: Therapeutic implications of ofloxacin in the treatment of typhoid fever caused by multiply resistant *Salmonella typhi*. *J PMA* 1990; 40 (8): 176-78.
- Gilman RH. General considerations in the management of typhoid fever and dysentery, *Scand J Gastroenterol [Suppl]* 1989; 169: 11-8.
- Rodriguez NE, Andrade VJ, Amaya TG. Quinolones in the treatment of *Salmonella* carriers. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 5): 1179-87.
- Yew FS, Chew SK, Goh TK, Monteiro EH, Lim YS. Typhoid fever in Singapore: a review of 370 cases. *J Trop Med Hyg* 1991; 94: 352-7.
- Çolak H, Usluer G. *Salmonella typhi* infeksiyonlarının tedavisinde ampicillin, chloramphenicol ve trimetoprim sulfamethoxazole (TMP-SMZ)'ün klinik uygulamada karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 1987; 21: 20-6.
- Dawood ST, Uwaydah AK. Treatment of multiresistant *Salmonella typhi* with intravenous ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 343.
- Agarwal S, Madhu SV, Guleria SV, Talwar V. The problem of emerging chloramphenicol resistance in typhoid fever: a preliminary report. *J Assoc Physicians India* 1991; 39: 443-4.
- Bavdekar A, Chaudhari M, Bhave S, Pandit A. Ciprofloxacin in typhoid fever. *Indian J Pediatr* 1991; 58: 335-9.
- Wang F, Gu JX, Zhang MF, Tai TJ. Treatment of typhoid fever with ofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 785-88.
- Feder HM. Chloramphenicol: what we have learned in the last decade. *South Med J* 1986; 79: 1129-34.
- Özbal Y, Öztürk MA, Kurtoglu S, Kiliç H, Doğangüneş S, Al M, Çelebi N. Gastroenteritli olgulardan soyutlanan enteropatojen mikroorganizmalar. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1990; 10: 57-63.
- Lasserre R, Sangaland RP, Santiago L. Three day treatment of typhoid fever with two different doses of ceftriaxone, compared to 14-day therapy with chloramphenicol: a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 765-72.
- Zavala TI, 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.
- Lasserre R. Treatment of typhoid fever for three days with ceftriaxone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1990; 83: 468-72.
- Yousaf M, Sadick A. Ofloxacin in the treatment of typhoid fever unresponsive to chloramphenicol. *Clin Ther* 1990; 12: 44-7.
- Moosa A, Rubidge CJ. Once daily ceftriaxone vs. chloramphenicol.

- nicol for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 696-9.
18. Sarma PS, Darairaj P. Randomized treatment of patients with typhoid and paratyphoid fevers using norfloxacin or chloramphenicol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 670-1.
 19. Bhutta ZA, Naqvi SH, Razzaq RA, Farooqui BJ. Multidrug-resistant typhoid in children: presentation and clinical features. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 832-6.
 20. Madan A, Dhar A, Kulshrestha PP, Laghate VD, Dhar P. Preliminary observation on drug resistant cases of typhoid fever. *J Assoc Physicians India* 1991; 39: 449-51.
 21. Karmaker S, Biswas D, Shaikh NM, Chatterjee SK, Katarie VK, Kumar R. Role of a large plasmid of *Salmonella typhi* encoding multiple drug resistance. *J Med Microbiol* 1991; 34: 149-51.
 22. Metchock B. In-vitro activity of azithromycin compared with other macrolides and oral antibiotics against *Salmonella typhi*. *J Antimicrob Chemother* 1991; 25 (Suppl A): 29-31.
 23. Riabchenko LE, Riapis LA, Sladkova LM, Vostrova EI, Kravtsov IuV. A comparative analysis of the *Salmonella typhi* strains isolated from patients and bacterial carriers. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1989; 12: 8-11.
 24. Talawadekar NN, Vadher PJ, Antani DU, Kale VV, Kamat SA. Chloramphenicol resistant *Salmonella* species isolated between 1978 and 1987. *J Postgrad Med* 1989; 35: 79-82.
 25. Willke A, Altay G, Erdem B. *Salmonella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bil* 1988; 22: 17-24.
 26. Felek R, Çelebi S, Taşyaran M. 1991 yılında tifo ve paratifo tedavisi gören hastalardan izole edilen etkenlere karşı bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinlikleri [Özet]. *Ankem Derg* 1992; 6: 162.
 27. İnan M, Sümerkan B, Çağlayangil A, Aygen B, Doğanay M. Klinik materyallerden izole edilen *Salmonella* türlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. In: XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Bursa, 8-11 Eylül 1992) *Kongre Kitabı* s. 61-2.
 28. Finkelstein R, Markel A, Putterman C, Lerman A, Hassman N, Merzbach D. Waterborne typhoid fever in Haifa, Israel: clinical, microbiologic, and therapeutic aspects of a major outbreak. *Am J Med Sci* 1988; 296: 27-32.
 29. Kurimura O, Ichimura H, Koda T, Honda S, Tamura I, Doi H. Combination therapy with ofloxacin and chloramphenicol against typhoid fever. *Kansenshogaku Zasshi* 1990; 64: 752-7.
 30. Coovadia Y, Seebaran A, Bhana R. Septicaemia caused by an important strain of multiply antibiotic resistant *Salmonella typhi* successfully treated with ciprofloxacin. *Trop Geogr Med* 1990; 42: 370-2.
 31. Pithie AD, Wood MJ. Treatment of typhoid fever and infectious diarrhoea with ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl F): 47-53.
 32. Girgis NI, Kilpatrick ME, Farid Z, Mikhail IA, Bishay E. Ceftriaxone versus chloramphenicol in the treatment of enteric fever. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 607-9.