

## Tifo: 21 Olgunun Değerlendirilmesi

A. İrfan Baran\*, İrfan Binici\*, Cengiz Demir\*\*, Kubilay Yapıcı\*, Rafet Mete\*\*, M. Kasım Karahocagil\*, Hayrettin Akdeniz\*

### Özet

**Amaç:** Tifo olgularımızın klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve komplikasyonlarını değerlendirmektir. **Yöntem:** Kliniğimizde tifo tanısıyla takip edilen 21 olgu öykü, klinik özellikler, laboratuvar bulguları, tedavi ve prognozları yönünden incelendi.

**Bulgular:** Olguların 15'i kadın (%71.4), 6'sı erkek (%28.6) olup, yaş ortalaması  $26 \pm 11.3$ , yaş aralığı ise 12-63 idi. Ateş, halsizlik, iştahsızlık ve baş ağrısı semptomları ile laboratuvar bulgularından CRP yüksekliği olguların tamamında görüldü. Önceden antibiyotik tedavisi başlanan 12 olgunun 2'sinde (%16.7), antibiyotik almayan 9 olgunun 7'sinde (%77.8), kan kültüründe *Salmonella typhi* üredi. Laboratuvar tetkiklerinde olguların 7'sinde (%33.3) lökopeni, 6'sında (%28.6) anemi, 9'unda (%42.9) trombositopeni ve 11'inde (%52.4) ALT yüksekliği saptandı. Tedaviye ateş cevabı ortalama  $3.5 \pm 1.8$  gün olarak saptandı. Üç olguda (%14.3) komplikasyon görüldü (akut pankreatit %4.76, geçici işitme kaybı %4.76, sakroiliit %4.76).

**Sonuç:** Tifo ülkemizde epidemiler yapabilen endemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Erken tanı ve tedavi komplikasyonları ve mortaliteyi azaltırken, tanıyı engelleyen en önemli faktör hastalara tanı konulmadan antibiyotik tedavisi başlanmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** Tifo, salmonella typhi, klinik bulgular, komplikasyon.

Tifo, *Salmonella typhi* bakterisinin neden olduğu sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup sadece insanlara özgüdür (1). Hastalık mental konfüzyon, düşmeyen ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, relatif bradikardi, splenomegali, lökopeni, bakteriyemi ve rozeol denilen deri döküntüleri ile karakterizedir. Daha çok gıda ve sularla, fekal-oral bulaşan, bazı ülkelerde endemik olarak bulunan ve tedavi edilmezse çeşitli komplikasyonları ile ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalıktır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ü tarafından dünya genelinde, yılda 16-17 milyon tifo olgusu görüldüğü ve tifoğun yaklaşık 600.000 ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise tifo endemik bir hastalıktır (2, 3).

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2005'de Türkiye'de tifolu olgu sayısı 5168, morbidite hızı 100.000'de 7.17 ve mortalite hızı 100.000'de 0,01'dir (4). Gelişmiş ülkelerde tifo hastalığının kontrolü tümüyle gıda hijyeninin ve temiz içme suyunun sağlanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

Bu çalışmada, kliniğimize yatan ve tifo tanısı ile tedavi edilen 21 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları, tedaviye cevapları ve komplikasyonları değerlendirildi.

### Gereç ve Yöntem

Van Merkez Erçek Beldesi'nde su şebekesine kanalizasyon suyu karışması sonucu meydana gelen tifo salgını sırasında servisimize tifo ön tanısıyla yatırılan 21 olgu çalışmaya alındı. Bütün olguların anamnez, fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. Olgular klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve komplikasyonları yönünden değerlendirildi. Olgulara başvuruda ve yatışın 10. gününde Gruber-Widal serolojik testi uygulandı. Her olguda antibiyotik tedavisine başlamadan önce 20 dakika ara ile iki adet kan kültürü, hastalığın ikinci haftasında bir kez idrar ve gaita kültürü alındı.

Bu makale 25-29 Mart 2009'da Antalya'da yapılan 14. KLİMİK Kongresi'nde poster sunusu olarak sunulmuştur.

\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Van.

\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Van.

**Yazışma Adresi:** Ali İrfan BARAN.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Van.

Tlf: 0 432 2150470 Fax: 0 432 2167519

E-mail: irfanbaran77@myynet.com

Tablo 1. Olguların Semptomları, Fizik Muayene Bulguları.

Semptomlar	Sayı	%
Ateş	21	100
Halsizlik	21	100
İştahsızlık	21	100
Baş ağrısı	21	100
Üşüme titreme	18	85.7
Terleme	15	71.4
Karın ağrısı	12	57.1
Eklem ağrısı	12	57.1
Bulantı-kusma	11	52.4
Diyare	9	42.9
Öksürük	8	38.1
Konstipasyon	5	23.8
Kilo kaybı	4	19
Dispeptik şikayetler	4	19
İdrar şikayetleri	3	14.3
<b>Bulgular</b>		
Ateş	21	100
Hepatomegali	14	66.7
Splenomegali	12	57.1
Tache rose	2	9.5
<b>Komplikasyonlar</b>		
Akut pankreatit	1	4.8
Ani işitme kaybı	1	4.8
Sakroileit	1	4.8

Tanı kriterleri; 1). *S. typhi*'nin kültürlerde izolasyonu, 2). Tifo ile uyumlu klinik bulguları olan olgularda Gruber-Widal testinde *S. typhi* O ve H antijenlerine karşı oluşan antikör titresinin 1/200'ün üstünde olması veya en az 10 gün ara ile tekrarlanan testler arasında 4 kat ve üzerinde artış olması olarak belirlendi.

### Bulgular

Olguların 15'i kadın (%71.4), 6'sı erkek (%28.6), yaş ortalaması  $26 \pm 11.3$ , yaş aralığı 12-63 idi. Olguların şikayetlerinin başlangıcı ile kliniğimize yatışları arasında geçen ortalama süre  $3.8 \pm 1.8$  gün (1-7 gün) idi. Olguların ateşleri tedavi ile ortalama  $3.5 \pm 1.8$  günde (1-7 gün) normale döndü. Ateş, halsizlik, iştahsızlık ve baş ağrısı semptomları olguların tamamında görülürken, en sık görülen laboratuvar bulgusu CRP yüksekliği idi. Olguların semptom ve fizik muayene bulguları tablo 1'de, laboratuvar bulguları ve komplikasyonları tablo 2'de verilmiştir.

Hastanemize sevk edilmeden önce antibiyotik tedavisi başlanan 12 olgunun 2'sinde (%16.7), antibiyotik tedavisi başlanmayan 9 olgunun 7'sinde (%77.8) olmak üzere toplam 9 (%42.9) olgunun kan kültüründe *Salmonella typhi* üredi. İzole edilen suşların tamamı sefotaksim, seftriakson, siprofloksasin, amoksisilin-klavulanat, imipenem, piperasilin-tazobaktam duyarlı iken, ko-trimaksazol, ampisilin, gentamisin ve piperasilin dirençli idi. Kloramfenikol direnci suşların 8'inde (%88.9) mevcuttu.

Kültürde üreme saptanmayan 12 olgunun (%57.1) tanısı, öykü, fizik muayene bulguları ve pozitif Gruber-Widal testi ile konuldu.

Tedavi başladıktan sonra sevk edilen 12 olgunun 5'ine başlanan (oral siprofloksasin 2x500 mg/gün) tedavi rejimiyle devam edilirken, 7 olguda oral siprofloksasine 5-7 gün içinde yeterli cevap alınamaması nedeniyle dirençli bir suş olma ihtimali düşünülerek, 2x1gr IV seftriakson tedavisine geçildi.

Tablo 2. Laboratuvar Bulguları ve Komplikasyonlar.

Laboratuvar bulguları	Sayı	%
Lökopeni	7	33.3
Lökositoz	2	9.5
Anemi	6	28.6
Trombositopeni	9	42.9
ALT yüksekliği	11	52.4
AST yüksekliği	13	61.9
CRP yüksekliği	21	100
Sedimentasyon	19	90.5
20-40	10	47.6
>40	9	42.9
Gruber-Widal testi pozitifliği	13	61.9

Anemi: Erkek<12gr/dl, Kadın<10.5gr/dl, Lökopeni: <4000/mm<sup>3</sup>, Lökositoz: >11000/mm<sup>3</sup>, Trombositopeni<150.000/mm<sup>3</sup>, AST> ALT yüksekliği> 41 IU/L, CRP yüksekliği >5mg/dl Gruber-Widal *S.typhi* O >200

Tedavi başlanmadan hastanemize sevk edilen 9 olgunun 7'sine oral 2x500mg siprofloksasin ve 2'sine 2x1gr IV seftriksan tedavisi başlandı. Komplikasyon olarak; toplam 3 (%14.3) olgu olmak üzere; birer olguda ani geçici işitme kaybı, akut pankreatit ve sakroileit gelişti. İşitme kaybı tedavi sonrası 14. günde düzeldi. Akut pankreatit ve sakroileit 14 günlük siprofloksasin tedavisinin tamamlanmasından sonra sırasıyla 3 ve 5 hafta sonra gelişti ve tekrar yatırılan hastalar 21 günlük seftriksan ile tedavi edildiler. Komplikasyon gelişen olgular dahil tümünde bruselloz negatif tespit edildi.

### Tartışma

Tifo, halen birçok ülkede önemli oranda morbidite, mortalite nedeni olan ve gelişmekte olan ülkelerde hala önemini koruyan endemik bir enfeksiyon hastalığıdır (5,6). Endemik bölgelerde hastaların çoğu 11-30 yaşları arasında (2, 7, 8) iken bizim olgularımızda yaş aralığı 12-63, yaş ortalaması 26 ± 11.30 idi. Olgularımızda yaş aralığının geniş olmasının nedeni, olguların salgın bölgesinden gelmesi ve bulaş kaynağı olan şebeke suyu ile tüm yaş gruplarının etkilenmesi ile ilgili olduğu düşünüldü.

Ülkemizde yapılan bazı yayınlarda olguların %50-65 oranında erkek olduğu tespit edilmiştir (6,7). Olgularımızın 15'i kadın (%71.4), 6'sı erkek (%28.5) idi. Bunun nedeni olarak, kadınların evde daha çok bulunmaları ve şebeke suyu ile daha çok temas etmeleriyle ilgili olabileceği düşünüldü.

Taşova ve ark. (6) yaptıkları çalışmada ateş %92.7, bulantı %17.5, kusma %30, baş ağrısı %42.5, karın ağrısı %60, ishal %60, kabızlık %15, artralji-miyalji %27.5, öksürük %27.5

hepatomegali (%55), splenomegali (%40), tache rose (%25) tespit edilmiştir. Olgularımızda bazı semptom ve bulgular; ateş %100, baş ağrısı %100, karın ağrısı %57.1, eklem ağrısı %57.1, bulantı-kusma %52.4, diyare %42.9, öksürük %38.1, konstipasyon %23.8, hepatomegali %66.7, splenomegali %57.1, tache rose %9.5 idi (tablo 1). Bu sonuçlar yerli literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur (6-8).

Roseollar, tifoda patognomonik olmamakla beraber tanıyı düşündürülen bir bulgudur (9, 10). Ülkemizdeki bazı yayınlarda roseol görülme oranı %16-23 bulunmuş (6, 7) ve bir derlemede roseol görülme oranı %13-49 olarak verilmiştir (8). Olgularımızda roseollerini %9.5 oranında saptadık.

Konstipasyon, antibiyotik öncesi dönemde %79 oranında saptanırken, son serilerde %10-38 oranlarında saptanmaktadır (6-8,11). İshal, konstipasyonla eşit oranda hatta daha fazla olarak (%30-60) saptanmaya başlamıştır (6, 7, 9, 11). Olgularımızın %42.9'ünde diyare, %23.8'inde konstipasyon tesbit edildi.

Konfüzyon ve deliryum antibiyotik öncesi dönemde daha sık görülen bulgulardır. Antibiyotik tedavisi ile görülme oranı azalmıştır (6, 9). Çeşitli çalışmalarda konfüzyon görülme oranı %7-17.5 tespit edilmiştir (6,12). Yüksek ateşin eşlik ettiği 3 olgumuzda (%14.3) başvuru sırasında konfüzyon tesbit edildi ve tedavi verildikten sonra olgularda belirgin düzelleme kaydedildi.

Taşova ve ark (6) yaptığı çalışmada %27.5 lökopeni, %12.5 lökositoz, %45 anemi, %50 trombositopeni, %60 AST yüksekliği, %62.5 ALT yüksekliği, %65 sedimentasyon yüksekliği tespit etmişler. Olgularımızın %33.3'ünde

lökopeni, %9.5'inde lökositoz, %9.5'inde anemi, %42.9'ünde trombositopeni, %52.4'ünde ALT yüksekliği, %76.2'sinde AST yüksekliği, %100'ünde CRP yüksekliği, %90.5'inde sedimentasyon yüksekliği saptandı (tablo 2). Bu sonuçlar yerli literatürle uyumlu idi (6, 7).

Widal testinin, tifoda tanı değerinin kısıtlı olduğu ancak klinik ve diğer laboratuvar verilerinin desteği ile kültür olanaklarının olmadığı hastanelerde ucuz ve kolay bir yöntem olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (12). Gruber-Widal testi başvuru sırasında olgularımızın 10'unda (%47.6) 1/200 üzerinde pozitif iken, 3 (%14.3) olguda sonradan pozitifleşti. Toplam 13 (%61.9) olguda pozitif bulundu.

Tifonun kesin tanısı kan, kemik iliği, dışkı veya idrardan *S. typhi*'nin üretilmesi ile konur (2). Olgulara antibiyotik başlamadan önce alınan kan kültürlerinde bakterinin izolasyon olasılığının %73-97, antibiyotik tedavisi alan hastalarda ise %40'a kadar düşebilir (9, 10). Sırmatel ve ark. (7) yaptığı çalışma ile Taşova ve ark. (6) yaptığı çalışmada antibiyotik tedavisi verildikten sonra başvuran olgularda kültürde üreme sırası ile %22 ve %19 iken tedavi almadan başvuranlarda kültürde üreme sırası ile %66 ve %89 tespit edilmiştir. Olgularımızda antibiyotik tedavisi verildikten sonra sevk edilenlerin %17'sinde, antibiyotik tedavisi verilmeden sevk edilenlerin %78'inde toplamda %42.9'unda kan kültürü pozitifliği saptadık. Bu oranlar ülkemizdeki çalışmalarla benzerdir.

*Salmonella typhi*'nin kloramfenikol, ampisilin ve ko-trimoksazol'e karşı yüksek oranda direnç kazandığı bildirilmektedir (13). Özellikle kinolonların kullanıldığı çalışmalarda tedavi süresinin kısaldığı ve taşıyıcılık oranının düşürüldüğü belirtilmektedir (14,15). Ülkemizdeki *Salmonella* izolatlarında siprofloksasine azalmış duyarlılık sorununa dikkat çeken çalışmalar vardır (16, 17). Türkiye'de 2000-2002 döneminde yapılan bir çalışmada *S. paratyphi* B suşunda %8.1, *S. typhimurium*'da %7, *S. enteritidis*'te %7.8 oranında azalmış siprofloksasin duyarlılığı belirlenmiştir ve *S. paratyphi* A ve *S. typhi*'de tüm suşların siprofloksasine tam duyarlı olduğu bulunmuştur (18).

Olgularımızın 12'si siprofloksasin, 9'u seftriakson ile 14-21 gün tedavi edildi. Siprofloksasin başlanan olgularımızda laboratuvar olarak siprofloksasin direnci görülmemekle birlikte, klinik belirti ve bulgularında düzelme olmaması, siprofloksasine azalmış duyarlılıkla ilgili olabileceği düşünüldü (Siprofloksasin MİK değeri  $\leq 0.5$  idi). Ancak azalmış duyarlılıkla ilgili

çalışma yapılamadı. Beş-yedi günlük siprofloksasin tedavisine rağmen klinik bulgularında düzelme görülmeyen 7 olguda seftriakson tedavisine geçildi. Ayrıca kliniğimizde siprofloksasin ile uygun doz ve sürede tedavileri tamamlanan olguların 2'sinde nüks ve komplikasyon gelişti.

Tifoda barsak komplikasyonları en sık görülen komplikasyonlardır. Bağırsak kanaması ve perforasyonu dışında toksik ensefalopati, şok, miyokardit, akut kolesistit, pnömoni, osteomyelit, septik artrit, endokardit, menenjit ve değişik organlarda septik abseler görülebilir (2). Olgularımızda akut pankreatit, geçici ani işitme kaybı ve sakroiliit olmak üzere 3 olguda (%14.3) komplikasyon gelişti. İşitme kaybı tedavi sonrası düzeldi. Akut pankreatit ve sakroiliit gelişen olgular tekrar hospitalize edilip 2x1gr/gün seftriakson ile 21 günlük tedavi sonrası şifa ile taburcu edildi.

## Sonuç

Tifo, ülkemizde epidemiler yapabilen endemik bir enfeksiyon hastalığı olup erken tanı ve tedavi, komplikasyonları ve mortaliteyi azaltan en önemli faktördür. Tanıyı engelleyen en önemli faktör ise hastaların tanı konmadan gelişigüzel antibiyotik kullanmalarıdır. Bu nedenle ülkemizde antibiyotik başlanmadan önce ateşli her olguda uygun kültür alınması sağlanmalıdır. Olgularımızda laboratuvar olarak siprofloksasin direnci görülmemekle birlikte, siprofloksasine klinik cevap yetersiz kaldığı düşünülmüştür.

## Typhoid fever: an analysis of 21 cases

### Abstract

**Aim:** To evaluate clinical features, laboratory findings, and complications of typhoid fever cases in our hospital.

**Method:** Twenty-one cases who were followed up with the diagnosis of typhoid fever in our clinic were investigated in respect of their histories, clinical and laboratory findings, treatment outcomes and prognosis.

**Results:** Fifteen of the cases were female (71.4%), and 6 of them male (28.6%), with a mean age of  $26 \pm 11.3$  and age range of 12-63 years. All the cases had symptoms of fever, fatigue, loss of appetite and headache and CRP elevation as laboratory finding. *Salmonella typhi* was grown in 2 of the 12 cases (16.7%) who were previously initiated antibiotic treatment, and in 7 of the cases (77.8%) who were not administered antibiotic. In laboratory findings, 7 cases (33.3%) had leukopenia, 6 (28.6%) had anemia, 9 (42.9%) had thrombocytopenia, and 11 (52.4%) had ALT elevation. The response of the fever to treatment was found in an average of  $3.5 \pm 1.8$  days. Complications were seen in 3 cases (%14.3) as

*following: acute pancreatitis, temporary hearing loss and sacroiliitis (each 4.8%).*

*Conclusion: Typhoid fever is an endemic infectious disease which may sometimes show epidemics. Early diagnosis and treatment decreases complications and mortality rate, and the most important factor impeding diagnosis is antibiotic initiation before making a diagnosis.*

**Key words: Typhoid fever, salmonella typhi, clinical findings, complication**

### Kaynaklar

1. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Eng J Med 2002; 347:1770-1782.
2. Willke TA, Özbakkaloğlu B. Tifo. In: Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı, 2008; 909-921.
3. Parry CM, Beeching NJ. Epidemiology, diagnosis and treatment of enteric fever. Curr Opin Infect Dis 1998; 11:583-590.
4. <http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/tablo-26.htm>
5. Finkelstein R, Markel A. New and old drugs for treating typhoid fever. J Infect Dis 1990; 161:159.
6. Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A, Kılıç NB, Dündar İH. Tifo: 40 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Derg 1997; 10:21-24.
7. Sırmatel F, Baydur İ, Namıduru M. 30 tifo olgusunun klinik, laboratuvar bulguları ve tedavileri yönünden değerlendirilmesi. Klimik Derg 1992; 5:165-167.
8. Willke A, Sözen TH, Gültan K, Kurt H, Balık İ. Tifo: 100 hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi yönünden değerlendirilmesi. Ankara Tıp Bülteni 1988; 10:53-62.
9. Hornick RB. Typhoid fever. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, eds. Infectious Diseases: A Modern Treatise of Infectious Processes. Fifth ed. Philadelphia: JB Lippincott 1994; 747-753.
10. Miller SI, Hohman EL, Pegues DA. Salmonella (including Salmonella typhi). in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2013-2033.
11. Carmel Y, Roz R, Schnapiro JM, et al. Typhoid fever in Ethiopian immigrants to Israel and native-birth Israelis: a comparative study. Clin Infect Dis 1993; 16:213-215.
12. Yakut İ, Kılınc M, Günbey S. Diyarbakır'da izlenen Tifo vakalarının değerlendirilmesi. Klimik Derg 1990; 3:135-137.
13. Willke A, Ergönül Ö, Bayar B. Evaluation of Gruber Widal test in diagnosis of typhoid fever. Clin Microbiol Infect 2001; 7;(suppl 1): 188(abst).
14. Ünlü S, Arman D, Altay G. Salmonella enfeksiyonlarında ofloksasin tedavisi. Mikrobiyol Bül 1993; 27:228-232.
15. Felek S, Akbulut A, Ocak S, Kılıç SS. Tifo tedavisinde kloramfenikol ve siprofloksasinin karşılaştırılması. Klimik Derg 1992; 5:168-170.
16. Willke A, Arman D, Cokça F, Sümerkan B, Söyletir G, Bakır M, et al. Resistance of Salmonella and Shigella in Turkey. Clin Microbiol Infect 1999; 5:588-590.
17. Eşel D, Telli M, Sümerkan B, Karaca N, Aygen B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of Salmonella spp in Kayseri. İnfeks Derg 2002; 16:335-377.
18. Erdem B. Ülkemizde salmonella kökenlerinde antibiyotiklere direnç durumu nedir? Klimik Derg 2003; 16:14-15.