






## ■ Olgu Sunumu

# Derin ven trombozu tablosu ile seyreden bir tifo olgusu

## *A case of typhoid fever with deep vein thrombosis*

Ali İrfan Baran <sup>1</sup> , Yusuf Arslan <sup>1</sup> , Mehmet Çelik <sup>2\*</sup> , Mahmut Sünnetçiođlu <sup>1</sup> ,  
Mustafa Kasım Karahocagil <sup>3</sup> 

<sup>1</sup> YYÜ Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Van, Türkiye

<sup>2</sup> Dr. Selahattin Cizreliođlu Devlet Hastanesi, Şırnak, Türkiye

<sup>3</sup> Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kırşehir, Türkiye

\* Sorumlu Yazar: Mehmet Çelik E-posta: [dr.mcelik12@gmail.com](mailto:dr.mcelik12@gmail.com) ORCID: 0000-0002-0583-929X

Gönderim: 22 Haziran 2019 Kabul: 5 Ocak 2020

## ÖZ

Tifo, *Salmonella typhi*'nin neden olduğu sistemik bir hastalıktır. Yiyecek ve su kaynaklı oluşan bir hastalık olup gelişmekte olan ölkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ateş, grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, öksürük, kırgınlık, bulantı ve miyalji en sık görölen semptomlardır. Venöz tromboz sıklıkla hastalığın dördüncü haftasında ortaya çıkmaktadır ve antibiyotik döneminden önce yaygın bir komplikasyondur. Bu yazıda yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, ishal şikayetleriyle başvuran, tetkikler sonucunda derin ven trombozu saptanan, kan kültüründe *Salmonella typhi* üreyen ve seftriakson tedavisiyle kür sağlanan bir olgu sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** *Salmonella typhi*, tifo, tromboz

## ABSTRACT

Typhoid fever is a systemic infection caused by *Salmonella typhi*. It is a disease caused by food and water sources and is an important public health problem in developing countries. Fever, flu-like symptoms, headache, cough, malaise, nausea and myalgia are the most common symptoms. Venous thrombosis often occurs in the fourth week of the disease and was a common complication before the antibiotic era. In this article, we present a case who presented with high fever, headache, fatigue, diarrhea, had deep vein thrombosis as a result of the tests, *Salmonella typhi* produced in blood culture and healing with ceftriaxone treatment.

**Keywords:** *Salmonella typhi*, typhoid fever, thrombosis

## GİRİŞ

Tifo, *Salmonella typhi* bakterisinin neden olduğu sistemik bir enfeksiyon hastalığı olup sadece insanlara özgü bir hastalıktır [1]. *Salmonella* serotipleri çoğunlukla gastroenterit, enterik ateş, bakteriyemi, vasküler enfeksiyon, lokalize enfeksiyonlar ve kronik taşıyıcılık olmak üzere karakteristik klinik sendromlara neden olmaktadır [2]. Antibiyotik döneminden önce yaygın bir komplikasyon olan venöz tromboz sıklıkla hastalığın dördüncü haftasında ortaya çıkmaktadır. Etkili antimikrobiyal tedavi seçeneklerinin kullanıma girmesinden sonra tromboz ve flebit olguları nadiren bildirilmiştir [3]. Bu yazıda düşmeyen ateş şikayeti olan, alt ekstremitelerde yaygın tromboz saptanan ve kan kültürlerinde *Salmonella typhi* üreyen tifo olgusu sunulması amaçlandı.

## OLGU

On yedi yaşında erkek olgu, yaklaşık bir ay önce ateş, baş ağrısı, halsizlik ve ishal şikayetleri nedeniyle özel bir hastanede yatırılarak takip edilmiş. Altta yatan hastalığı olmayan olgu yapılan tetkikler sonucunda derin ven trombozu saptanarak hastanemiz Kalp Damar Cerrahisi bölümüne sevk edilmiş. Hastanın bu klinikteki takibinde ishal şikayeti düzeldikçe; ateş, baş ağrısı, sol bacak ağrısı ve şişliği, devam etmekteydi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, şuuru açık, vücut ısısı 39,3 °C, kan basıncı 90/60 mmHg, kalp tepe atımı 108 atım/dk idi. Batın muayenesine hepatomegali ve splenomegali saptandı. Ayrıca sol alt ekstremitelerde ısı artışının olmadığı, ağrılı şişlik mevcuttu. Başvuru sırasında beyaz küre 7400/ml, C-reaktif protein (Crp):238 mg/l, alanin aminotransferaz (Alt) 85 U/L, aspartat aminotransferaz (Ast) 134 U/L, kreatinin 0,7 mg/dl, D-dimer 6,6 ug/ml, fibrinojen 691 mg/dl idi. Sol alt ekstremitelerde renkli doppler ultrasonografi (USG) incelemesinde; common femoral, superfisiyal femoral, derin femoral ve popliteal ven total tromboze izlendi. Batın USG'de hepatosplenomegali mevcuttu. Gruber widal ve brusella wright aglütinasyon serolojik testleri negatifti. Ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine kan kültürleri alındı ve olguya ampirik olarak ampisilin-sulbaktam 4x2 gr/intravenöz (iv)/gün tedavisi başlandı. İki kan kültüründe de *Salmonella typhi* üredi. Kültür antibiyogramında ampisilin, ampisilin/sulbaktam, trimetoprim/sulfametoksazole karşı dirençli iken, amikasin, siprofloksasin, sefoksitin, sefuroksim, seftriakson, sefepim, imipenem ve meropenem duyarlıydı. Olgu devralınarak tedavisi siprofloksasin 2x400 mg/intravenöz/gün olarak değiştirildi ve anti-trombotik tedaviye devam edildi. Siprofloksasin tedavisinin 5. gününde ateş yanıtı olmaması üzerine seftriakson 2x1 gr/iv/gün tedavisine geçildi ve bu tedavinin 4. gününde düzelme görüldü. Kontrol doppler

USG'de trombotik lezyonlarda belirgin regresyon izlendi. Seftriakson tedavisinin 9. gününde (yatışının 22. gününde) klinik ve laboratuvar değerlerinde belirgin düzelme görülen olgu seftriakson (intravenöz olarak iki haftaya tamamlanacak şekilde) ve anti-trombotik ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Tifo, Gram negatif enterik bakterilerden *Salmonella enterica serovar typhi*'ye bağlı gelişen sistemik bir hastalıktır. Yiyecek ve su kaynaklı olan bu hastalık tablosu, zayıf hijyen yanısıra nüfusun yoğun olduğu bölgelerde kötü hijyen ile kuvvetle ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde tifo hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve başlıca mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir [4]. Tifonun dünyada her yıl, özellikle gelişmekte olan bölgelerde 20 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre tifo vakalarında son yıllarda önemli bir düşüş olduğu gözlenmiştir (2008 yılında 2214 tifo vakası bildirilirken 2011 yılında yeni tifo vaka sayısı 123'e gerilemiştir) [5].

Tifo 11-30 yaş arası büyük çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir. İnkübasyon süresi genel olarak 7-14 gün arasında olup, 60 güne uzayabilen hastalığın klinik görünümü ve ciddiyeti çok değişkenlik göstermektedir. Ateş, grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, kuru öksürük, kırgınlık, iştahsızlık, bulantı ve miyalji en sık görülen semptomlardır. Klasik hastalık periyodu dört hafta olup, hastalığın ilk haftasında yüksek ateş, kabızlık, toksemi, ikinci haftasında diyare, üçüncü haftasında splenomegali, nötropeni, lökopeni, ensefalopati, intestinal hemoraji ve intestinal perforasyon gibi bulgu ve komplikasyonların görülmesi tipiktir [6]. Venöz tromboz, antibiyotik döneminden önce genellikle hastalığın dördüncü haftasında gelişen ve görülen sık bir komplikasyondur [3]. Dehidratasyon ve uzun süre yatakta yatmanın tromboz gelişimine yol açtığı düşünülmekteydi; fakat bazı olgularda *Salmonella typhi* pıhtıdan da izole edilmiştir [7]. Endotoksinin tifo hastalarında görülen hematolojik değişikliklerde arbulucu olduğu ve aslında koagülasyonun esas indükleyicisi olduğu düşünülmektedir. Akut enfeksiyon, koagülasyonun sistemik aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Tifo ateşinde, enflamasyonun sonucu olarak koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve fibrin ürünlerinin birikimi ortaya çıkmaktadır. Trombüsün immünolojik fonksiyonları trombositlere bağlıdır [8]. Olgumuzda tromboz gelişmeden 3-4 hafta önce semptomları başladığı öğrenildi ve ilk olarak yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik ve ishal şikayetleri olup ilerleyen günlerde sol bacak ağrısı ve şişliği gelişmesi üzerine yapılan doppler USG görüntülemesinde sol alt ekstremitesinde tromboz saptanmıştı.

Hastalığın kesin tanısı kan, kemik iliği, idrar ve dışkıdan *Salmonella typhi*'nin üretilmesi ile konmaktadır. Birden fazla alınan kan kültüründen etkenin izole edilme oranı %73-93'e kadar çıkabilmektedir. Bu oran, hastalığın üçüncü haftasında %50, antibiyotik alan hastalarda ise %40'a kadar düşebilir [9]. Baran ve ark. [10] yaptığı çalışmada daha önceden antibiyotik tedavisi almış (sevk edildiği merkezde tedavi uygulanmış) olguların %17'sinde, antibiyotik tedavisi verilmeden kan kültürü alınmış olguların %78'inde kan kültürü pozitifliği saptamışlardır. Olgumuzun ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine tekrarlanan kan kültürlerinde *Salmonella typhi* üremesi görüldü.

Gruber widal, tanısız değeri sınırlı olsa da gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılan, kullanımı basit ve ucuz bir testtir. Bununla birlikte testin standardizasyon eksikliği, özgüllüğünün düşük olması ve uygun olmayan sonuçların yorumlanması gibi sorunları da mevcuttur. Ayrıca endemik bölgelerde normal popülasyonda da düşük titrede antikor pozitifliği olması, pozitif sonuçlar için uygun cut-off noktasının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Enterik ateş tanısını koymak amacıyla widal test sonuçlarının doğru bir şekilde yorumlanması, her ülkenin uygun titreyi belirlemesini gerektirir [11]. Olgumuzun bakılan Widal testi negatif olarak sonuçlanmıştı. Olgumuzda da görüldüğü üzere Widal test negatifliği tifo tanısını ekarte ettirmemektedir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Tanı alan hastaların bir bölümünde antikor seviyesinde artış görülmemektedir.

Hastaların çoğunda laboratuvar bulgusu olarak lökopeni, eritrosit sedimentasyon hızında artış saptanırken, fiziki muayene bulgularında yüksek ateş, splenomegali, hepatomegali ve rölatif bradikardi saptanabilir [9]. Baran ve ark. [10] yaptığı çalışmada olguların %66,7'sinde hepatomegali, %57,1'sinde splenomegali, %33,3'ünde lökopeni, %9,5'inde anemi, %42,9'ünde trombositopeni, %52,4'ünde ALT yüksekliği, %76,2'sinde AST yüksekliği, %100'ünde CRP yüksekliği saptamışlardır. Olgumuzun fizik muayenesinde yüksek ateş, hipotansiyon, taşikardi, hepatomegali ve splenomegali vardı. Laboratuvar tetkiklerinde ise ALT, AST, d-dimer ve CRP yüksekliği mevcuttu.

Kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol ve ampisillin yıllarca tifo hastalığının tedavisinde kullanılmıştır; fakat direnç gelişiminden dolayı artık kullanılmamaktadır. Siprofloksasin ve ofloksasin gibi florokinolonlar seftriaksone tercih edilen ilaçlardır. Ne yazık ki, florokinolonlara dirençli *Salmonella typhi* suşlarının ortaya çıkması artan tedavi başarısızlığına, hastalık şiddetine ve hatta ölümlere neden

olmaktadır [11]. Beş Asya ülkesini kapsayan prospektif bir çalışmada multidrug rezistan (MDR) (kloramfenikol, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol) oranı %23 bulunmuştur [12]. Olgumuza da tifo teşhisi konduktan sonra ilk olarak siprofloksasin başlanmış klinik ve laboratuvar tetkiklerinde düzelme görülmemesi üzerine tedavisi seftriaksone olarak revize edilmiş ve fayda sağlanmıştır. Olgumuzun kültür antibiyogramında siprofloksasine karşı direnç olmamasına rağmen klinik belirti ve bulgularında düzelme olmaması siprofloksasine karşı azalmış duyarlılıkla veya tromboz ile komplike olmasından ötürü klinik iyileşmenin uzun sürebileceğiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

## SONUÇ

Tifo, ülkemizde endemik olarak görülen multisistem tutulumu gösterebilen bir hastalıktır. Tifo hastalığında erken ve uygun antibiyoterapi ile komplikasyonların görülme sıklığı ve mortalite belirgin bir şekilde azalmıştır. Derin ven trombozu eski dönemlere nazaran nadir görülen bir komplikasyondur. Derin ven trombozu nedeniyle takip edilen olgularda tifo hastalığının da etiyolojik nedenlerden birinin olabileceğinin akılda tutulması, erken medikal tedavi uygulanması ve gerekli vakalarda cerrahi tedavi uygulanması uygun bir yaklaşımdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Eng J Med 2002;347:1770-82.
2. Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, ve ark. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype. J Infect Dis 2008;198:109-14.
3. Ghosh JB, Samanta S. Venous Thrombosis in Enteric Fever. Indian Pediatrics 1994;31(2):230.
4. Kanj SS, Kanafani ZA, Shehab M, Sidani N, Baban T, Baltajian K, ve ark. Epidemiology, clinical manifestations, and molecular typing of salmonella typhi isolated from patients with typhoid fever in Lebanon. Journal of Epidemiology and Global Health 2015;5:159-65.
5. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) Salmonella Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik Tanısı. TC Sağlık Bakanlığı, Ankara; 2015.

6. Buzgan T, Evirgen Ö. Tifoda Komplikasyonlar. Flora 2004;9(4):274-81.
7. Singh S, Singhi S. Cardiovascular complications of enteric fever. Indian Pediatr 1992;29:1319-22.
8. De Jong HK, Parry CM, van der Vaart TW, Kager LM, van den Ende SJ, Maude RR. Activation of coagulation and endothelium with concurrent impairment of anticoagulant mechanisms in patients with typhoid fever. Journal of Infection, 2018;77(1):60-7. (doi: 10.1016/j.jinf.2018.03.008).
9. Bilici A, Çabalak M, Denk A, Demirdağ K. Kan Kültürlerinde Salmonella typhi Üremesi Olan Tifo Olgularının İrdelenmesi. Fırat Tıp Derg/Firat Med J 2014;19(1):22-4.
10. Baran Aİ, Binici İ, Demir C, Yapıcı K, Mete R, Karahocagil MK, ve ark. Tifo: 21 Olgunun Deęerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2011;18(1):36-40.
11. Ajibola O, Mshelia MB, Gulumbe BH, Eze AA. Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries: A Clog in the Wheel of Progress?. Medicina 2018;54(2):23.
12. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, ve ark. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. Bulletin of the World Health Organization April 2008;86(4).

