

Tifo: 40 Olgunun Değerlendirilmesi

Yeşim Taşova¹, Neşe Saltoğlu¹, Akgün Yaman², N.Banu Kılıç¹, İsmail H.Dündar¹

Özet: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1991-1996 tarihleri arasında tifo tanısı ile yatırılarak takip edilen 40 sporadik olgu, öykü, klinik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirildi. Olguların % 77.5'i hastaneye yatış öncesi tanı konmadan antibiyotik tedavisi almıştı. Sadece % 35'inde kan kültüründe ve % 10'unda da dışkı kültüründe *Salmonella typhi* izole edilebildi. Olguların % 65'inde tanı, Gruber-Widal testi ile beraber değerlendirilen öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına göre kondu. Fizik bulgu olarak saptanan ateş dışında, yakınma ve fizik bulguların yatış öncesi antibiyotik alma ile ilişkisi saptanmadı ($p>0.005$). Laboratuvar tetkiklerinde olguların % 85'inde eritrosit sedimentasyon hızı <40 mm/saat, % 60'ında lökosit sayısı $5000-10\ 000/\text{mm}^3$ arasında, % 50'sinde trombosit sayısı $<150\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobin $<10\text{gr/dl}$ olarak tespit edildi. Kan biyokimyasında % 62.5'inde SGPT, % 60'ında SGOT, % 15'inde alkalen fosfataz ve % 10'unda bilirübin yüksekliği saptandı. Tedaviye ateş cevabı ortalama 3 gün olarak saptanırken, sadece % 5 olguda komplikasyon (intestinal kanama) görüldü. Hiçbir olguda rölaps gözlenmedi.

Anahtar Sözcükler: Tifo, *Salmonella typhi*, serolojik tanı.

Summary: Typhoid fever. An analysis of 40 cases. Forty patients with sporadic typhoid fever, hospitalized in our clinic during 1991-1996 are evaluated in terms of their history, clinical and laboratory findings. Before hospitalization, 77.5% of patients were given antibiotic without any diagnosis. Of blood cultures, 35% were positive for *S. typhi*. *S. typhi* was isolated in 10% of stool cultures. Sixty-five percent of patients were diagnosed by Gruber-Widal agglutination test, history, clinical and laboratory findings. Except fever as a physical finding, complaints and physical findings were not found associated with antibiotic treatment prior to hospitalization. In laboratory findings, of cases, 85% erythrocyte sedimentation rate <40 mm/h, 60% white blood cell count between $5000-10000/\text{mm}^3$, 50% platelet count $<150\ 000/\text{mm}^3$, haemoglobin level $<10\text{g/dl}$, 62.5% and 60% elevated SGPT and SGPT levels, 15% elevated ALP and 10% elevated bilirubin levels were detected. Mean duration of fever with therapy was 3 days. Complications were observed in 5% of cases. No patient relapsed.

Key Words: Typhoid fever, *Salmonella typhi*, serologic diagnosis.

Giriş

Tifo, tanımlandığı 1659 yılından bu yana antibiyotik tedavisinde gelişmelere rağmen gündemde kalan bir halk sağlığı sorunudur (1-3). Gelişmekte olan ülkelerde hâlâ endemik bir hastalık olarak görülen tifonun bu ülkelerde tahmin edilen vaka sayısı 12.5 milyonun üstündedir (1,4,5). Antibiyotik tedavisine rağmen, mortalite % 12-32'yi bulur (3). Bu ülkelerde yüksek tifo insidansının nedenleri, hızlı nüfus artışı, artan şehirleşme, insan ve su kaynaklarının birbirlerine yakınlığı, aşırı yüklü sağlık sistemi ve azalan su kaynakları ile açıklanmıştır (2,5). Tanı ve tedaviye başlamada gecikme, mikroorganizmanın virülans mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdir (3,4,6,7). En önemli bulaşma kaynağı akut tifolu hastalar ile kronik taşıyıcılarıdır. Bu kişilerin idrar ve dışkıları ile kontamine olmuş yiyecek ve suyun alınması ile bulaşma olabilir. Özellikle yaz aylarında daha sık görülen enfeksiyon, gelişmiş ülkelerde sporadik olgular olarak görülmektedir (1,2).

Ülkemizde tifo, ateş ile seyreden her olgunun ayırıcı tanısında ilk sıralarda düşünülmesi gereken bir enfeksiyondur. Kesin tanı kan, kemik iliği, dışkı ve idrardan *Salmonella typhi*'nin üretilmesi ile konur. Ayrıca öykü, klinik gidiş, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları tanıya yardımcı olan ipuçları verir (1,3,5). Ancak tanı konmadan gelişigüzel antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı ülkemizde kültür sonuçlarına dayalı kesin tanı da her zaman mümkün olmamaktadır (8).

Bu çalışmada, kliniğimize yatan ve tifo tanısı ile tedavi edi-

len, incelemeye elverişli 40 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları, retrospektif olarak değerlendirilerek, özellikle bölgemizde tanıda yardımcı olan faktörler gözden geçirilmiştir. Ayrıca hastaların yatış öncesi aldığı antibiyotik tedavisinin tanısal yaklaşımlara ve klinik bulgulara etkisi, araştırılmaya çalışıldı.

Yöntemler

Kliniğimize Ocak 1991-Ağustos 1996 tarihleri arasında ateş nedeniyle başvuran ve tifo tanısı konan 40 hasta öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildi. Anamnezleri alınan hastalara tam fizik muayene yapıldı. Her hastanın tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, periferik yayma ve kan biyokimyası (ALT, AST, ALP, LDH, bilirübin) incelendi ve akciğer grafileri değerlendirildi. Her hastadan antibiyotik tedavisine başlamadan önce 30-60 dakika ara ile üç adet kan kültürü, bir kez idrar ve dışkı kültürü alındı. Tedaviye başladıktan 2 ve 5 gün sonra kültürler aynı şekilde tekrar edildi. Bir hastaya kemik iliği kültürü yapıldı. Tedavi sonunda ve poliklinik kontrollerinde idrar ve dışkı kültürü yapıldı. Her hastanın serolojik olarak ilk başvuruda ve en az 10 gün sonra Gruber-Widal testi değerlendirildi. Tanı kriterleri, [1] *S. typhi*'nin kültürlerde izolasyonu; [2] öykü, klinik bulgular ve Gruber-Widal testinde *S. typhi* O ve H antijenlerine karşı aglütininlerin titresinin 1/160 ve üstünde olması veya en az 10 gün ara ile tekrarlanan testler arasında 4 kat ve üzerinde artış olması olarak belirlendi.

Sonuçlar

İncelemeye uygun bulunan 26'sı erkek, 14'ü kadın olan hastaların yaşları 15-70 (ortalama 31) arasında idi. Enfeksiyonun başlangıcı ile kliniğimize yatışları arasında geçen süre 2-21 gün

(1) Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

(2) Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Adana

Tablo 1. En Sık Saptanan Yakınmalar*

Belirti	Antibiyotik Alan (n=31) Sayı	Antibiyotik Almayan (n=9) Sayı	Toplam (n=40) Sayı (%)
Ateş	29	8	37 (92.5)
Bulanlı	5	2	7 (17.5)
Kusma	9	3	12 (30)
Baş ağrısı	14	3	17 (42.5)
Karın ağrısı	19	5	24 (60)
İshal	18	6	24 (60)
Kabızlık	5	1	6 (15)
Artralji/myalji	8	3	11 (27.5)
Öksürük	9	2	11 (27.5)

* Tablonun tamamı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 2. En Sık Saptanan Bulgular*

Bulgu	Antibiyotik Alan (n=31) Sayı	Antibiyotik Almayan (n=9) Sayı	Total (n=40) Sayı (%)
Ateş	31	9	40 (100)
Rölatif bradikardi	10	2	12 (30)
Hepatomegali	17	5	22 (55)
Splenomegali	12	4	16 (40)
Paslı dil	9	3	12 (30)
Roseol	8	2	10 (25)
Servikal lenfadenopati	8	1	9 (22)
Konfüzyon	5	2	7 (17.5)
Sarılık	3	1	4 (10)
Raller	5	1	6 (15)

* Tablonun tamamı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$)

(ortalama 10) idi. Tanı, öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ile kondu. 14 hastada (% 35) kan kültüründe *S.typhi* üretildi. Sadece bir şüphe trimetoprim-sülfametoksazole (TMP-SMX) direnç vardı. Kan kültüründe üreme gösterilen hastaların 6 (% 42.9)'sı yatış öncesi 1-3 doz antibiyotik (kloramfenikol, ampisilin, seftriakson) almıştı. Dışkı kültüründe ise sadece 4 (% 10) hastada *S.typhi* saptandı ve bu hastaların hepsinde kan kültürü de pozitif idi. Kültürde üreme saptanmayan 26 hastanın (% 65) tanısı yüksek titrede saptanan Gruber-Widal testi, öykü, klinik ve laboratuvar bulgulara göre kondu. Bu hastaların 25 (% 96)'i düzenli veya düzensiz 3-10 gün antibiyotik almıştı (kloramfenikol, seftriakson, TMP-SMX, ampisilin). Sonuç olarak tüm hastalar için de 31 (% 77.5)'i önceden antibiyotik tedavisi görmüştü.

Gruber-Widal testinde *S.typhi* O ve H antijenlerine karşı aglütininlerin titresi, kültür-negatif olan hastaların 21 (% 80.8)'inde 1/160 ve üstünde iken; 5 (% 19.2) hastada takiplerde 4 kat ve üzerinde artış saptandı. Kültür-pozitif hastaların hepsinde *S.typhi* O ve H antijenlerine karşı aglütininlerin titreleri 1/160 ve üzerinde idi.

Hastalarda en sık saptanan yakınma ve bulgular, ateş, ishal, bulanlı, kusma, baş ağrısı, hepatomegali, splenomegali, paslı dil ve rölatif bradikardi idi. Tespit edilen yakınma ve bulguların ateş dışında kliniğimize başvuru öncesi antibiyotik alma ile değişmediği gözlemlendi ($p>0.05$) (Tablo 1 ve 2). Olguların 2 (% 5)'sinde intestinal kanama gözlemlendi.

Laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Lökosit sayısı $<5000/\text{mm}^3$ olarak saptanan hastaların 8'inde aynı zamanda hemoglobin $<10\text{gr/dl}$ iken trombosit sayısı $<15000/\text{mm}^3$ idi. Bu grup tüm hastaların %20'sini oluşturmaktaydı; Olguların 24 (% 60)'ünde lökosit $5000-10000/\text{mm}^3$ arasında, 5 (% 12.5)'inde ise $10000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde idi. Lökositozu olan hastalardan birinin eritrosit sedimentasyon hızı 125 mm/saat idi ve periferik yaymasında sola kayma vardı. Bu hastanın tedavi ile ateş ve diğer semptom ve bulguları geriledi; ancak eritrosit sedimentasyon hızı yüksek kaldı. İleri tetkiklerde bu hastaya myelodisplastik sendrom tanısı kondu. On sekiz olguda (% 45) hemoglobin $<10\text{ gr/dl}$, 20 (% 50)'sinde ise trombosit $<15000/\text{mm}^3$ idi. Otuz dört (% 85) hastanın eritrosit sedimentasyon hızı $<40\text{ mm/saat}$ idi. Olguların 24 (% 60)'ünde SGOT 47-410 U/lit (ortalama $82 + 2.3$) ve 25 (% 62.5) hastada SGPT 45-444 U/lit (ortalama $77 + 2.1$) arasında idi ve sadece 4 (% 10) hastada bilirübin normalden yüksek olarak saptandı. Hastaların 6 (% 15)'sinde alkalen fosfataz ($>70\text{ U/lit}$) normalden yüksekti ve 23 hastada da (% 57.5) proteinüri saptandı.

Hastaların tedavilerinde 10-14 gün süre ile aşağıdaki antibiyotiklerden biri seçildi: kloramfenikol (4x500 mg oral), kinolon grubu antibiyotikler (siprofloksasin 2x200 mg İV veya 2x500-750 mg oral, ofloksasin 2x400 mg İV veya oral), üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson 2x1 mg İV, sefoperazon 2x1 gr İV). Ateş tedaviye başladıktan 2-8 (ortalama 3) gün sonra düştü.

İrdeleme

Tifo, gelişmekte olan ülkelerde hâlâ önemini koruyan endemik bir enfeksiyondür (1,3,8). Endemik bölgelerde hastaların çoğu 11-30 yaşları arasında (9,10) iken bizim vakalarımızda yaş ortalaması 31 idi.

Tifoda kesin tanı etkenin kan, kemik iliği, dışkı ve idrardan izole edilmesi ile konur (3,5,8). Ayrıca pembe lekeler (roseol) de etkeni içerdiği için bu döküntülerin biyopsi kültürlerinde etken izole edilebilmektedir (2,3). Birden fazla alınan kan kültürleri ile etkenin izole edilme oranı % 73-93'e kadar çıkarılabilir. Bu oran, hastalığın üçüncü haftasında % 50 ve altına düşebilir (1,2,5,11); antibiyotik alan hastalarda ise % 40'a kadar düşebilir (2,5). Ülkemizde de özellikle antibiyotik alan hastalarda kan kültürü pozitifliği % 40-60 arasında saptanmıştır (9,12,13). Bizim olgularımızda kan kültürü pozitifliğini % 35 olarak saptadık. Bu düşük oranı hastalarımızın % 77.5'inin (31 hasta) daha önce antibiyotik alması ve hastaların bize enfeksiyon başladıktan ortalama 10 gün sonra (2-21 gün) gelmelerine bağlayabiliriz. Ayrıca birçok defa tekrar edilen dışkı kültürlerinde de sadece % 10 oranında üreme olmasını, yine aynı nedenlerle açıklamak mümkün olabilir. Üstelik erişkinlerde dışkı kültürü pozitifliği % 27 gibi düşük oranlardadır (2,5). Kemik iliği kültürü antibiyotik almış ve kan kültürü negatif olan hastalarda önemlidir. Çünkü kemik iliği kültürünün sensitivitesi (% 90) antibiyotik almak ile değişmez (5). Özellikle önceden antibiyotik tedavisi alan kişilerde tifo şüphesi varsa, kesin tanı için ihmal edilmemesi gereken bir tetkik olarak görülmektedir. Ancak kemik iliği aspirasyonu her zaman hastaların tolere etmesinin kolay olmadığı invazif bir girişimdir. Biz sadece bir olguya kemik iliği kültürü yaptık ve kan kültürü ile beraber sonucu pozitif olarak saptadık.

Özellikle antibiyotik alan hastalarda kültürlerden beklendiği gibi yarar sağlanamadığı için serolojik tanı, klinik ve diğer laboratuvar bulgulardan yararlanmak kaçınılmazdır. Gruber-

Tablo 3. Laboratuvar Bulguları

Bulgu	Sayı	(%)
Lökosit	<5000/mm ³	11 (27.5)
	5000-10 000/mm ³	24 (60)
	> 10 000/mm ³	5 (12.5)
Anemi	Hb <10 mg/dl	18 (45)
Trombositopeni	<150 000/mm ³	20 (50)
Pansitopeni		8 (20)
Sedimantasyon	<20 mm/saat	14 (35)
	20-40 mm/saat	20 (50)
	>40 mm/saat	6 (15)
Bilirübin	>1.6 mg/dl	4 (10)
Alkalen fosfataz	>70 U/lit	6 (15)
SGOT	>40 U/lit	24 (60)
SGPT	>40 U/lit	25 (62.5)
Proteinüri		23 (57.5)

Widal testi kan kültürü pozitif olarak saptanan hastalarda % 46-94 oranında pozitifdir. Hızlı tamda yardımcı değildir. Diğer *Salmonella*'lar ve *Enterobacteriaceae* türleri ile çapraz reaksiyon verir (5,14). Bu nedenle tanı değeri son zamanlarda tartışılmakta, hatta bazı laboratuvarlarda kullanımdan kaldırılmaktadır (8). Bununla beraber bizim gibi endemik bölgelerde o bölgeye özgül en düşük titrenin saptanarak pozitifliklerin bu titre üzerinden belirlenmesi, takiplerde dört kat ve üzerinde artışların görülmesi, sonuçların daima öykü, klinik ve diğer laboratuvar bulgular ışığında değerlendirilmesi durumunda, bu testin tanı değeri artmakta ve özellikle *S. typhi* O antijenine karşı aglütininerin titresinin kullanımı, testi daha değerli kılmaktadır (8,15). Tanı koyarken Çetin ve arkadaşları (16) olgularının % 46'sında, Ergönlü ve arkadaşları (17) da % 48'inde Gruber-Widal testinden yararlanmışlardır. Bizim olgularımızda da özellikle daha önce gelişigüzel antibiyotik alan ve kültürde etkeni üretmediğimiz olgularda Gruber-Widal testi tanı koymada yararlandığımız laboratuvar testlerinden biri olmuştur. Olgularımızın % 65'inde kültür negatif iken, *S. typhi* O antijenine karşı aglütininerin titresi, bunların % 80.8'inde ilk tespitte, % 19.2'sinde ise sonraki takiplerde 1/160 ve üstü olarak tespit edildi. İlk başvuru sırasında *S. typhi* O ve H antijenlerine karşı aglütininerin titresi 1/160 ve üzerinde olanlar ise tüm olguların % 87.5 (35/40)'ini oluşturuyordu.

Diğer laboratuvar bulgularımız literatür bilgileri ile uyumlu idi (1-3,8,15,18). Nitekim olgularımızın % 27.5'inde lökosit sayısı <5000/mm³ olarak saptanırken % 60'ında da 5000-10 000/mm³ arasındadır. Tüm olgular içinde % 45'inde anemi, % 50'sinde trombositopeni, % 85'inde de >40mm/saat eritrosit sedimantasyon hızı tespit edildi. Olgularımızın % 60'ında SGOT ve % 62.5'inde SGPT'de artış saptanırken, % 15 olguda alkalen fosfatazda hafif artış saptanmıştır. Serter ve arkadaşları (19) da % 55.5 vakada SGOT ve % 50 vakada SGPT düzeyini yüksek bulmuşlardır.

Hastalarda en sık saptadığımız semptom ve bulgular, ateş (% 92.5), baş ağrısı (% 42.5), karın ağrısı (% 60), ishal (% 57.5), hepatomegali (% 52), splenomegali (% 40) idi. Bu görünüm literatür verileri ile büyük oranda uyumludur (1,6,9,10,12,18,20). Hastalarımızın çoğunun (% 77.5) kliniğe geliş öncesi antibiyotik almasına rağmen yakınmalarının geçmemesi, hastaların yeterli doz ve sürede tedaviyi almamalarına bağlanabilir. Bizim çalışmamızda hepatomegali (% 52) ve splenomegaliyi (% 40)

birbirine yakın oranlarda saptadık. Bu bulgular ülkemizde tesbit edilen oranlar (hepatomegali % 53-90, splenomegali % 19-75) ile uyumludur (9,12,13,20). Kabızlık, antibiyotik öncesi dönemde % 79 oranında saptanırken, son serilerde % 10-38 oranında saptanmaktadır (1,7,12,20). İshal ise kabızlık ile eşit oranda, hatta daha fazla olarak (% 30-60) saptanmaya başlamıştır (1,2,7,9,12,20). Bizim olgularımızın % 57.5'inde ishal saptanırken, kabızlık sadece % 15'inde tespit edildi. Roseoller, tifoda patognomonik olmamakla beraber tanıyı düşündürülen bir bulgudur. Hastaların % 50'sinden azında saptanan, genelde göğüs üzerinde, sayısı 20'yi geçmeyen, kısa sürede kaybolabilen ve infeksiyonun 2-3. haftasında görülen lezyonlardır (2,5). Biz de roseoller hastalarımızın sadece % 16'sında saptadık. Ülkemizdeki çalışmaları içeren bir derlemede roseol görülme oranı % 13-49 olarak verilmiştir (8). Konfüzyon ve delirium antibiyotik öncesi dönemde daha sık görülebilen bulgulardır. Ancak antibiyotik tedavisi ile görülme olasılığı azalmıştır (2,3). Yüksek ateşin eşlik ettiği beraberinde ishali de olan dört hastamızda başvuru sırasındaki bir bulgu olarak konfüzyon tespit ettik, Antibiyotik tedavisi ve gerekli sıvı ve elektrolit desteği yapıldıktan sonra hastalarda belirgin düzelmeye kaydedildi.

Tifonun tedavisinde bugün önerilen yeni ilaçların (kinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler) yanı sıra klasik tedavide (kloramfenikol, ampisilin, TMP/SMX) direnç olmadığı sürece hâlâ önemini korumaktadır (4,20,21). Özellikle kinolonların kullanıldığı çalışmalarda tedavi süresinin kısaldığı ve taşıyıcılık oranının düşürüldüğü belirtilmektedir (4,21,22). Biz hastalarımızı siprofloksasin, seftriakson, sefoperazon ya da kloramfenikol ile 10-14 gün boyunca tedavi ettik. Tedaviye ateş cevabı ortalama üç günde oldu.

Tifoda barsak komplikasyonları en sık görülen komplikasyonlardır (3,8). Bizim olgularımızın sadece % 5'inde intestinal kanama saptandı. Bu oran tifoda komplikasyonların gelişme oranlarının giderek azaldığı göstermekte ve ülkemizde saptanan oranlar da (% 7-9) bunu desteklemektedir (9,12,13). Tedavi sonrası bir ay takip edilen hastalarda rölaps saptanmadı.

Tifoda erken tanı ve tedavi, komplikasyonları ve mortaliteyi azaltan en önemli faktördür (2,11). Erken ve kesin tanıyı engelleyen en önemli faktör ise gerekli tanısal işlemler yapılmadan hastaların gelişigüzel antibiyotik almalarıdır. Bu nedenle ülkemizde tifo şüphesi olan her hastanın, tedavi öncesi ateşsiz dönem de dahil multipl kan kültürlerinin alınması ve gerek diğer kültürlerinin (idrara, dışkı, kemik iliği gibi) gerekse Gruber-Widal testinin öykü, klinik belirti ve bulgular eşliğinde takiplerinin yapılması sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Edelman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 329-49
2. 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: 747-53
3. Pearson RD, Guerrant RL. Enteric fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 998-1012
4. Mulleney WJ, Guerrant RL. Epidemiology, therapy and prevention of infection with *Salmonella* organism. *Curr Opin Infect Dis* 1992; 5:74-9
5. Miller SI, Hohman EL, Pegues DA. *Salmonella* (including *Salmo-*

- nella typhi). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2013-33
6. Butter T, Islam A, Kabir I, et al. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender: review of 552 hospitalized patients with diarrhea. *Rev Infect Dis* 1991; 13:85-90
 7. Carmel Y, Roz R, Schapiro JM, et al. Typhoid fever in Ethiopian immigrants to Israel and native-born Israelis: a comparative study. *Clin Infect Dis* 1993; 16:213-5
 8. Topçu Willke A. Tifo ve tifo dışı salmonellozlar. In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 486-501.
 9. Kalaycı C, Karacadağ Ş, Kansu E, et al. Typhoid fever: a report of 90 cases. *İnfeks Derg* 1987; 3: 89-91
 10. Büke M, Karakartal G, Günhan C, et al. Ege Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde son on yılda saptanan tifo ve paratifo olguları. *İnfeks Derg* 1987; 1: 231-3
 11. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow and rose spot cultures for recovery of S.typhi in typhoid fever. *Lancet* 1975; 1: 1211-3
 12. Wilke A, Sözen TH, Gültan K, et al. Tifo: 100 hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi yönünden değerlendirilmesi. *Ankara Tıp Bül* 1988; 10: 1-4
 13. Altay G. Typhoid fever outbreak in Ankara in 1981. *Ankara Tıp Bül* 1988; 10:53-6
 14. Koleman JGM, Regensburg DF, Katwijk F, et al. Retrospective study to determine the diagnostic value of the Widal Test in a non-endemic country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 167-170
 15. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 6. basım. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1980: 816-25
 16. Çetin S, Özüt H, Eraksoy H, et al. Tifo vakalarında hematolojik değişiklikler. *İnfeks Derg* 1995; 9:79-81
 17. Ergönlül MÖ, Birengel S, Tekeli E. Tifo tanısında Widal testinin değerlendirilmesi (Özet). In: Ağaçfıdan A, Külekçi G Badur S, eds. *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya) Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti ve Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1996: 144
 18. Tekeli E, Cengiz T, Yavaşoğlu O. Tifonun ilk ve son haftalarda semptom, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1990; 24: 149-56
 19. Serter D, Yılce A, Günhan C, et al. Tifo ve bruselloz olgularında karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler. *Ege Tıp Fak Derg* 1982; 21: 41-6
 20. Sırmatel F, Baydur İ, Namıdır M. 30 tifo olgusunun klinik, laboratuvar bulguları ve tedavileri yönünden değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1992; 5:165-7
 21. Trujillo IZ, Quiroz C, Gutierrez MA, et al. Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and the carrier state. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:334-41
 22. Ünlü S, Arman D, Altay G. Salmonella infeksiyonlarında ofloksasin tedavisi. *Mikrobiyol Bül* 1993; 27: 228-32