

Tifoda Komplikasyonlar

Turan BUZGAN*, Ömer EVİRGEN*

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

Sadece insanlarda görülen akut sistemik bir enfeksiyon hastalığı olan tifo; *Salmonella* türlerinin yol açtığı enterik ateşin klasik örneğidir. Uzamış ateşle karakterize olan bu hastalığın etkeni *Salmonella enterica serovar typhi*; retikuloendotelyal doku mononükleer fagositik hücreleri içinde yaşama ve çoğalma yeteneğine sahip gram-negatif bir basildir^[1-4]. *Salmonella typhi* sadece insanda enfeksiyon yapan bir bakteridir. Dolayısıyla sağlıklı ve duyarlı kişiye bulaşması tifolu hastalardan veya taşıyıcı olan kişilerden, çoğu kez fekal-oral yolla olmaktadır. Hastalık ülkemizde endemik olup, zaman zaman salgınlara yol açmaktadır^[1,5]. Tifoya 11-30 yaş arası büyük çocuk ve genç erişkinlerde daha fazla rastlanmaktadır^[1,6].

Tifoda en belirgin lezyon pek çok dokuda mononükleer hücre proliferasyonudur. Mononükleer hiperplazi; lenfadenopati, splenomegali ve intestinal lenfoid dokuların büyümesine yol açar. Mononükleer hücrelerin çoğalması, kemik iliği, karaciğer ve akciğerlerde de görülür. Hiperplastik Peyer plaklarının nekroze olması, kan damarlarının erozyonuyla sonuçlanır^[1]. En sağlıklı tanı kan ve kemik iliği kültürü ile konur. Dönemine göre değişmek üzere dışkı ve idrar kültürlerinden, bağırsak sekresyonları ve derideki taş rozelerden de kültür yapılabilir^[10-12].

Genellikle birinci haftanın sonunda pozitifleşen Widal testinin sensitivite, spesifite ve coğrafi bölgelere göre değişen titre değerlerinden dolayı tanı değeri tartışmalıdır^[4,13]. İnkübasyon periyodu genellikle 7-14 gün olup, 60 güne uzayabilen hastalığın klinik görünümü ve ciddiyeti çok değişkendir. Ateş, baş ağrısı, grip benzeri semptomlar, kırgınlık, kuru öksürük, iştahsızlık, bulantı ve miyalji en sık görülen semptomlardır^[4,7]. Klasik hastalık süresi dört hafta olup, hastalığın ilk haftasında yüksek ateş, toksemi, kabızlık, ikinci haftasında diyare, üçüncü haftasında splenomegali, lökopeni, nötropeni, ensefalopati, intestinal hemoraji ve intestinal perforasyon gibi bulgu ve komplikasyonların görülmesi tipiktir^[8,9].

Tifoda komplikasyonların çoğu tedavi edilmemiş olgularda enfeksiyonun üçüncü ve dördüncü haftasında ortaya çıkar^[1]. Hemen her organ/sistem tutulabilmekle beraber; intestinal hemoraji ve perforasyon, toksik miyokardit, hafif bronşit ve toksik konfüzyon en sık görülen komplikasyonlardır^[2]. Komplikasyon oranı %10-15 olup, gastrointestinal sistem (GIS) kanaması, perforasyon ve tifoid ensefalopati en önemli komplikasyonlardır (Tablo 1)^[4].

GİS KOMPLİKASYONLARI

Tifoda özellikle sindirim sistemi önemli bir komplikasyon bölgesidir. Basit bir glossit ve özefagus ülserinden öldürücü perforasyon ve bağırsak kanamasına kadar çok çeşitli komplikasyonlar gelişebilir.

Complications of Typhoid Fever

Key Words: Complication, Typhoid fever

Anahtar Kelimeler: Komplikasyon, Tifo

Tablo 1. Tifonun komplikasyonları**• Gastrointestinal**

Gastrointestinal kanama (genellikle ileal)
 Gastrointestinal perforasyon
 Kolesistit
 Hepatit, hepatik transaminazlarda yükseklik
 Hepatik apse, hepatik granülom
 Fulminan hepatik yetmezlik
 Peritonit
 Splenik apse, splenik rüptür
 Pankreatit, pankreatik apse
 Mezenterik lenfadenit
 Apandisit benzeri sendrom
 Akut gastroenterit

• Nöropsikiyatrik

Ensefalopati (konfüzyon-apati-ajitasyon-stupor-koma)
 Deliryum
 Şizofreni benzeri durum, psikoz
 Menenjit, apse, ventrikülit, serebrit
 Miyelit, ensefalomiyelit
 Hidrosefali
 Serebral infarkt
 Fasiyal sinir felci, palatal felç, optik nörit
 Diğer fokal nörolojik defisitler
 Periferik nöropati
 Koordinasyon bozuklukları
 Serebellar ataksi, serebellit
 Afazi ve düzensiz konuşma
 Jeneralize anksiyete bozuklukları
 Depresyon
 Halüsinasyon
 Guillain-Barre sendromu
 Polimiyozit
 Transient parkinsonizm
 Suisid girişim
 EEG değişiklikleri

• Kardiyovasküler
 EKG değişiklikleri
 Miyokardit
 Endokardit
 Perikardit
 Şok
 Arterit
 Anevrizma
 Atriyoventriküler blok, dal blokları
 Konjestif kalp yetmezliği

• Respiratuar

Bronşit
 Pnömoni
 Farenjit
 Plevral efüzyon
 Akciğer absesi, ampiyem
 Bronkoplevral fistül
 Pnömotoraks
 ARDS

• Ürogenital

Sistit, piyelit, piyelonefrit
 Glomerülonefrit, interstisyel nefrit
 Renal apse
 Proteinüri
 Akut böbrek yetmezliği
 Testiküler apse, prostatit, epididimit
 Over absesi
 Abortus
 Vertikal intrauterin geçiş

• Hematolojik

Anemi
 Hemolitik üremik sendrom
 DİK
 Protrombin zamanı uzaması, kanama bozuklukları
 Hemolitik anemi
 Kemik iliği granülomu

• Lokomotor

Artrit
 Osteomiyelit
 Periostit
 Psoas piyomyoziti

• Deri ve yumuşak doku

Roseol
 Püstüler dermatit
 Ülser, subkütan apse
 Septik tromboflebit
 Kütanöz vaskülit

• Diğer

Konjunktivit, endoftalmit
 Saç dökülmesi
 Rabdomiyoliz
 Septik şok, multipl organ yetmezliği
 Elektrolit bozuklukları
 Relaps
 Kronik taşıyıcılık

EEG: Elektroensefalografi, EKG: Elektrokardiyografi, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, DİK: Dissemine intravasküler koagülopati.

Gastrointestinal kanama en yaygın komplikasyon olup, hastaların %10'unda görülür. GİS kanamasının %2'si klinik olarak belirgin olup, bu olgularda kan transfüzyonu gereksinimi olmaktadır^[4,14,15]. Çok kez üçüncü haftada bağırsaktaki nekrozların açılmasıyla oluşur. Hastaların %10'unda ise büyük ölçekli kanama görülür. Büyük kanamalar, hastalığın ikinci ve üçüncü haftalarında görülür. Kan basıncında ve vücut ısısında ani düşmeler büyük kanamaların ilk belirtisidir. Arter basıncı 80-90 mmHg'ya hatta daha aşağılara iner, bunu şok izler. Gizli kan hastalık esnasında %20 oranında saptanmaktadır.

Tifo olgularında akut gastroenterit tarzında bir klinik olabilir. Çocuklarda daha sık görülmekle birlikte akut gastroenterit kliniği erişkinlerde de görülebilir^[16].

Bağırsağın lenfoid dokularındaki patolojik olay musküler ve seroza katmanlarını da tutarsa perforasyon görülür. İntestinal perforasyon genellikle ileal perforasyon şeklinde olup, en ciddi komplikasyondur ve tüm tifo hastalarının %1'inde, hospitalize hastaların %1-3'ünde görülmektedir. Kloramfenikolün kullanımından önce tifolu hastaların perforasyon oranı daha yüksekti^[4,14,15]. Perforasyon en sık üçüncü haftada ve ileumun distal ucunda görülmekle birlikte, hastalığın ilk iki haftası içinde fulminan seyirli perforasyon olguları da az değildir^[17,18]. Karında bıçak saplanır gibi şiddetli bir ağrı olur. Delinme sonucu oluşan şokta ateş düşer, nabız hızlanır, nabızla ateşte bir çaprazlaşma olur. Şok atlatılınca ateş yeniden yükselir. Perforasyondan birkaç saat sonra peritonit başlar. Peritonit bulguları hızla gelişir. Peritonite gerekli müdahale zamanında yapılmazsa birkaç gün içinde ölümler sonuçlanır^[19]. Bağırsak perforasyonu akut batın şeklinde görülebileceği gibi, abdominal ağrıda artış, nabız sayısında yükselme, kan basıncında düşüş şeklinde de görülebilir^[4]. Bağırsak perforasyonundan sonra mortalite oranı %10-32 arasındadır^[14,15]. Lökopeni, yetersiz tedavi verilmesi ve erkek cinsiyet intestinal perforasyon riskini arttıran faktörlerdir^[17,20-22]. Özellikle belirgin kliniği bulunmayan bağırsak perforasyonu şüpheli olguların tanısı için; lökosit takibi ve noninvaziv radyolojik yöntemlerden, ayırıcı tanıda ise mikrobiyolojik, serolojik, radyolojik ve histopatolojik tetkiklerden yararlanmalıdır.

HEPATOBLİYER KOMPLİKASYONLAR

Safra kesesi ve yolları, hastalık esnasında rutin olarak infekte olur. Klinik olarak semptomatik kolelitisit %3 oranında tespit edilmektedir^[1]. Biliyer infeksiyon, hastaların çoğunda 12 ay içinde kendiliğinden kaybolur. Anormal karaciğer biyokimyasal test-

lerine tifoda sık rastlanır. Karaciğer transaminazları normalin iki-üç katına kadar yükselebilir ve hepatik fonksiyonlarda bozulma olabilir^[4,23-25]. İkter genellikle ateşli dönemin ilk iki haftası içinde ortaya çıkar. Tifoid hepatit oranları %1-26 arasında değişen bir sıklıkta bildirilmektedir. Tifoda görülen hepatit genellikle nonspesifik reaktif hepatit şeklindedir. Ancak akut hepatit görünümünde ciddi bir hepatik tutulum nadir de olsa rastlandığından, bu durumda viral hepatitlerle ayırımı yapılmalıdır. Viral hepatitlerle karşılaştırıldığında; tifoid hepatitte ikter görülme oranı daha az, transaminaz yükseklikleri daha düşük olmakta, ancak ateş, bilinç değişiklikleri, hepatosplenomegali ve rölatif bradikardi daha sık görülmektedir. Ayrıca, tifoid hepatitte lökositlerde sola kayma, anemi ve trombositopeniye daha sık rastlanmaktadır. Ayırıcı tanıda kültür ve serolojik tetkiklerden yararlanılmalıdır. Bakteri virülansı, tedavide gecikme ve hastanın genel sağlık durumunun kötülüğü tifoid hepatitin ortaya çıkışını kolaylaştırıcı faktörlerdir. Genellikle spesifik tedavi ile *Salmonella* hepatiti düzelirse de, özellikle gecikmiş olgularda %20 oranında mortalite söz konusudur. Hepatik ensefalopatiye yol açan karaciğer disfonksiyonu da görülebilir^[24-26]. Ayrıca, hepatik granülom, soliter veya miliyer tipte hepatik apseler de meydana gelebilir^[27-29].

SPLENİK ve PANKREATİK KOMPLİKASYONLAR

Splenomegali görülme oranları değişkendir. Olguların yaklaşık yarısında görüldüğü rapor edilmektedir^[1,29]. Dalakta yaygın tifo nodülleri bulunur. Bu nedenle dalak üç katına kadar büyüyebilir. Bazen dalak rüptürü görülebilir. Dalak apsesi tifoda seyrek görülen, ancak potansiyel olarak öldürücü olabilen bir komplikasyondur^[30-35]. Dalak granülomu da bildirilmiştir^[29]. Tifoda çok sayıda pankreatit ve pankreatik apse olgusu rapor edilmiştir^[36,37].

MEZENTERİK LENFADENİT ve APANDİSİT BENZERİ KOMPLİKASYONLAR

Tifoid ve nontifoid *Salmonella* infeksiyonlarında apandisit benzeri semptomlar görülebilir^[38]. Tifo kaynaklı mezenterik adenit olgularının %50'sinden fazlasında diyare görülürken, apandisitte diyare oldukça nadir görülmektedir. Mezenterik adenit genellikle kendi kendine sınırlanma meylinindedir. Apandiks bölgesinde ağrı ve "rebound" görülmesi yaygındır^[29]. Klinik olarak apandisitten ayrılması çok zor olduğundan, apandisit tanısıyla opere edilen olgular olmaktadır. Sonografi ve bilgisayarlı tomografi tetkikleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir^[38].

SOLUNUM SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI

Pnömoni ender olmayıp, tifo basili ile doğrudan ya da pnömokok gibi bakterilere sekonder gelişebilir. Bronşit, plevral efüzyon, ampiyem, akciğer apsesi, bronkoplevral fistül, pnömotoraks görülebilir^[1,34,39]. Akciğer kanseri, solunum sistemi hastalıkları, orak hücreli anemi, alkol bağımlılığı ve immün sistemi baskılayıcı tedavi riski arttıran faktörlerdir^[1,39]. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) da bildirilmiştir^[40]. Tifolu hastaların yaklaşık %25'inde öksürük semptomu görülmektedir^[39].

LOKOMOTOR SİSTEM KOMPLİKASYONLARI

Periostit, osteomyelit, artrit ve psoas piyomyoziti görülebilir^[1,41-43]. Kemik tutulumu; femur, tibia, humerus ve lomber vertebralarda daha sık görülür. Septik artrit diz, kalça ve omuz eklemlerinde; reaktif artrit ise diz, ayak bileği, el bileği ve sakroiliak eklemlerde daha sık görülür. Doku örneklerinden etken üretilebilir^[1,42]. Orak hücreli anemi, kemik ve eklem hastalıkları, immünsüpresyon, HLA B27 varlığında risk artmaktadır^[1]. Kemik ve eklem tutulumu, semptomların artışına ve relaps oluşumuna da yol açan önemli bir unsurdur^[1].

YUMUŞAK DOKU ve CİLT KOMPLİKASYONLARI

Konjunktivit görülmeye sıklıkla^[30]. Püstüler dermatit, subkütan apse, ülser şeklinde yara enfeksiyonu, septik trombofilebit, psoas piyomyoziti ve endoftalmit görülebilir^[1,41]. Geç komplikasyon olarak saç dökülmesi de görülmektedir. Rabdomiyoliz olguları bildirilmiştir^[44].

S. typhi enfeksiyonu ile ilişkili olarak en yaygın cilt tutulumu; sık olarak üst karın bölgesi ve göğsün alt bölgelerinde görülen ancak sırt, kol ve bacakta da ortaya çıkabilen ve %5-30 oranında rapor edilmekle birlikte, hastalığın 7-12. günleri arasında hastaların %50'sinde görülen 2-4 mm çaplı pembe renkli papül şeklindeki roseol döküntüleridir^[2,4]. Bakteriyel embolizasyon sonucu oluşan roseollerden etken üretilebilir^[3]. *S. typhi* bakteremisinin bir sonucu olarak görülen roseol dışı cilt ve yumuşak doku komplikasyonları sık olmayan komplikasyonlar olup, %2.9 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Pankreatit ve dalak apsesi ile ilişkili kütanöz vaskülit komplikasyonu da nadir görülen komplikasyonlardandır^[37,45]. Özellikle AIDS gibi immünyetmezliği bulunan hastalarda *S. typhi* ile meydana gelen subkütan deri apseleri ve ülserasyonlara daha sık rastlanmaktadır ve bu lezyonlar izole tutulum şeklinde de görülebilmektedir^[46,47].

HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Tifoda düşük veya normal hemoglobin seviyesi, düşük veya normal trombosit sayısı, düşük, normal veya artmış lökosit sayısına rastlanabilir. Genellikle eozinopeni mevcut olup, protrombin zamanı uzamasına da sık rastlanır^[4,48,49]. Lökosit sayısının birden 10.000/mm³ veya üzerine çıkması intestinal bir perforasyonu, kanamayı ya da başka bir piyojenik komplikasyonu düşündürür. Bu komplikasyonlar lökositoz olmadan da görülebilir. Hematolojik komplikasyonlar hemolitik anemiden hemolitik üremik sendrom ve dissemine intravasküler koagülasyona kadar oldukça değişkendir^[4,23]. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) eksikliği olan hastalarda ciddi intravasküler hemoliz meydana gelebilir^[50]. Septik şok görülebilir^[51]. Kemik iliğinde granülom oluşumu rapor edilmiştir^[29].

KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Miyokardit, endokardit ve perikardit görülebilir. Önceden kalp kapak hastalığı olması endokardit riskini artırır. Perikardit daha çok endokarditin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Kapak perforasyonu meydana gelebilir. Kardiyak tutulum relaps oluşturan sebeplerdendir. Endokardit varlığında mortalite oranı %70'tir^[1,52-54]. Özellikle miyokardit varlığında QT uzaması, PR uzaması, ST ve T değişiklikleri, dal bloğu, atriyoventriküler blok ve aritmi gibi elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri gözlenebilir^[54,55]. Konjestif kalp yetmezliği oluşabilir^[54]. Arterit nadir görülmekle birlikte hastalığın uzamasına ve başka komplikasyonlara yol açabilen ortalama %70 mortalite oranına ulaşabilen bir tutulumdur. Ateroskleroz, prostetik greft, aort anevrizması ve endokardit riski arttıran faktörlerdir. Arterit sonucu; mikotik anevrizma, anevrizma rüptürü, aortoduodenal fistül ve vertebral osteomyelit meydana gelebilir^[1].

GENİTAL SİSTEM KOMPLİKASYONLARI

Nadir görülür. Over apsesi, testiküler apse, prostatit ve epididimit görülebilir. Gebelik ve renal transplant riski arttıran faktörlerdir^[1]. Gebelik sırasında tifo geçirilmesi düşük riskini artırır. Antimikrobiyal tedavi bu riski azaltmaktadır^[56]. Vertikal intrauterin geçiş nadir olmakla beraber hayatı tehdit edici bir neonatal enfeksiyona yol açar^[57].

ÜRİNER SİSTEM KOMPLİKASYONLARI

Tutulum nadirdir. Üriner sistemle ilişkili tifoid komplikasyonların en sık görülenleri; sistit, piyelit, piyelonefrit ve proteinürüdür. Glomerülonefrit meydana gelebilir^[58,59]. Enterik ateşte renal tutulum %2-3 ol-

guda görülmektedir^[60]. Enterik glomerülonefrit bulunan hastaların çoğu akut renal yetmezlik, hipertansif ensefalopati veya nefritik sendrom klinikleriyle fark edilir^[59,61]. Ürolitiazis, malignansi ve renal transplant riski arttıran faktörlerdir. %20 oranında mortalite söz konusudur. Üriner sistem tutulumu sonucu renal apse, interstisyel nefrit ve relaps meydana gelebilir^[1]. *S. typhi* bakteriyüresi endemik coğrafyalarda bile nadirdir^[62,63]. Lokalize üriner sistem infeksiyonları nadiren görülebilir^[64]. Tifoid üriner infeksiyon genellikle klinik olarak belirgin olmayıp, fonksiyonel ve yapısal anormallik varlığında daha sık görülmektedir^[64].

NÖROPSİKİYATRİK KOMPLİKASYONLAR

Bağırsak kanamasından sonra en sık rastlanan komplikasyon nöropsikiyatrik komplikasyondur^[65]. Bazı bölgelerde ise en sık rastlanan komplikasyondur. Nörolojik komplikasyon oranları çeşitli coğrafi bölgelere ve ilaç direncine bağlı olarak oldukça değişkendir (%5-35)^[66,67]. Yine çeşitli çalışmalarda tifoda psikiyatrik komplikasyonların oranı %8 ile %84 gibi çok geniş bir aralıkta yer almaktadır^[68-71]. İlaç direnci dışında, coğrafi farklılığın sebebi ise açıklanamamış değildir^[4]. Menenjismus ve akut konfüzyon çok sık görülen durumlardır^[72]. Konfüzyon hali intermittant karakterli olabilir ve çoğu hastada apati seklindedir^[7].

Psikiyatrik tutulum; diyareli, gençlik döneminde bulunan ve kan biyokimyasal parametreleri bozuk olan hastalarda daha sık görülmektedir. Psikiyatrik komplikasyonlar altta yatan tifo hastalığını gölgeleyebilir ve hastalık gözden kaçabilir^[71]. Hastalar fonksiyonel psikoz olarak değerlendirilip psikiyatri kliniklerine yatırılabilir^[73,74]. Psikiyatrik komplikasyonlardan; deliryum, jeneralize anksiyete bozuklukları, şizofreni benzeri bozukluk, depresyon, apati, halüsinasyon ve düzensiz konuşma en sık görülen bozukluklardır^[72]. Şizofreni ve suisid girişim bildirilmiştir^[70,75]. Apati yaygın olmakla beraber; ajitasyon ve deliryum meydana gelebilir. Ancak stupor ve koma nadirdir^[76-78].

Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu oranı < %1'dir. Bir yaş altı çocuklarda oran daha yüksektir. SSS infeksiyonu; daha çok menenjit, apse, ventrikülit tarzında olup; epilepsi, mental retardasyon, hidrosefali, serebral infarkt ve relaps şeklinde komplikasyonlar gelişebilir. Mortalite oranı %40-60'tır^[1]. Menenjit yenidoğan ve çocuklarda daha sık olup, pürülan menenjit şeklinde görülebilir^[79,80]. Akut dissemine ensefalomyelit görülebilir^[81]. Beyin apsesi görülen olgular vardır^[79]. Guillian-Barre sendromu nadir görü-

len komplikasyonlardandır^[67,82]. Serebellar ataksi rapor edilmiştir. Serebellar tutulumlu hastaların çoğu tifo tedavisine ek bir tedavi gerektirmeden birkaç hafta içinde düzelir^[83].

Nörolojik komplikasyonların çoğu ateşin ikinci haftasında meydana gelir^[83,84]. Aşırı yüksek ateş ve sodyum homeostazındaki bozuklukların ataksinin ortaya çıkışında önemli faktörler olduğuna inanılmaktadır. Geç komplikasyon olarak sağırılık görülebilir. Diğer nörolojik manifestasyonlar; epileptik nöbet, optik nörit, serebellit, afazi, miyelit, polimiyozit, transient parkinsonizm, periferik nöropati ve fokal nörolojik defisitlerdir. Nadiren fasiyal sinir felci, palatal felç ve serebrit de bildirilmektedir^[72,82,85-87].

Tifoid ensefalopati olgularında elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri bildirilmiştir. EEG değişiklikleri genellikle spesifik değişiklikler şeklinde değildir^[72,88,89]. Konvüzyon daha çok beş yaş altı çocuklarda görülmektedir^[7].

Nörolojik sekel nadirdir. Ancak şuur bozukluğu ve ensefalopati gelişen olgularda, şok ve mortaliteye daha yüksek oranda rastlanmaktadır. Bilinç kapalılığı olan olgularda mortalite %20-30 seviyesindedir. Yine nöropsikiyatrik manifestasyon tespit edilen olgularda da prognoz daha kötüdür^[9,76,90,91].

DİĞER

Tifo basili tüm dokularda lokalize süperatif infeksiyona neden olabilir. Multipl organ yetmezliği meydana gelebilir^[92].

Bağırsak perforasyonu ve bağırsak kanaması erkeklerde, bronkopnömoni, transvers miyelit, anormal karaciğer fonksiyon testleri, anormal idrar bulguları, tifoid hepatit ve glomerülonefrit kadınlarda daha sık görülmektedir^[93].

Antibiyotik çağından önce tifodan ölüm oranı %15 iken, antibiyotik çağından sonra gelişmiş ülkelerde tifodan ölüm oranı %1'in altına düşmüştür. Ancak bazı Asya ve Afrika ülkelerinde çoklu ilaç direnci sebebiyle ölüm oranı halen %10-30 arasında olup, bazı bölgelerde %30-50'ye kadar ulaşmaktadır^[1,76,94]. Bir yaş altındaki çocuklar ve yaşlılarda ölüm oranı en yüksektir^[7,12,77]. Hafif seyirli, subklinik tifo olguları sık olup, bu durumdaki hastaların çoğu, tıbbi özen gösterilmeden ayaktan tedavi ile tıbbi destek almaktadır^[95].

Relaps olguların %5-10'unda ve genellikle ateşli dönemden iki-üç hafta sonra görülür. Genellikle asıl hastalıktan daha hafif seyir gösterir. Reinfeksiyon da meydana gelebilir ve relapstan ayrımı moleküler tip-

lendirme ile mümkün olur^[96,97]. Tedavi almayıp iyileşme dönemine giren hastaların yaklaşık %10'unda üç aya kadar gaita ile etken atılmaya devam eder. %1-4 olgu uzun süreli taşıyıcı olup, bir yıldan daha uzun bir süre mikroorganizmayı yaymaya devam eder. Bu taşıyıcıların %25'inde tifo geçirme öyküsü olmaması enteresandır. Kronik taşıyıcılık; kadınlar, yaşlılar ve safra taşı olanlarda daha sık görülmektedir^[98]. Taşıyıcıların çoğu asemptomatiktir. Şistozomiyazis gibi üriner sistem rahatsızlığı olan olgularda uzun süre üriner taşıyıcılık da görülebilir. Kronik safra kesesi ve mesane tifo taşıyıcılarında; safra kesesi, pankreas, kolorektum ve akciğer kanser risklerinin arttığı bildirilmektedir^[99].

Karakteristik özellikleri olmasına rağmen tifonun kliniği patognomonik değildir. Ayırıcı tanıda yüksek ateş, döküntü ve abdominal şikayete neden olan birçok hastalık gözden geçirilmelidir^[1]. Komplikasyonlar asıl hastalığı gölgeleyecek derecede baskın olabilir. Bu nedenle hastalara değişik tanılar konabilir. Tifoda farklı şiddette, çok çeşitli komplikasyonlarla karşılaşmak mümkün olduğundan, hastalara multidisipliner yaklaşım sergilenmesi ve tedavi altında bile komplikasyon gelişebileceğinden hasta takibinde dikkatli olunması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Miller SI, Pegues DA. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2344-56.
2. Bibhat K, Mandal. *Salmonella* infection. In: Cook GC (ed). Manson's Tropical Disease. London: WB Saunders Company, 1996:849-63.
3. Bopp CA, Brenner FW, Fields PI, Wells JG, Stroockbine NA. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
4. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med 2002;347:1770-82.
5. Topçu AW. Tifo ve tifo dışı salmonellozlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 642-53.
6. Hornick RB. Typhoid fever. In: Evans AS, Brachman PS (eds). Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control. 2nd ed. New York: Plenum Medical Company, 1991:803.
7. Butler T, Islam A, Kabir I, Jones PK. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender: A review of 552 hospitalized patients with diarrhea. Rev Infect Dis 1991;13:85-90.
8. Chambers HF. Infectious diseases: Bacterial and chlamydial. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds). Current Medical Diagnosis and Treatment. 37th ed. London: Prentice Hall International Inc., 1998:1267-303.
9. Tekeli E, Cengiz T, Yavaşoğlu O. Tifonun ilk ve son haftalarında semptom, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 1990;24:144-56.
10. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. Lancet 1975;1:1211-3.
11. Vallenat C, Hernandez H, Kay B, Black R, Gotuzzo E. Efficacy of bone marrow, blood, stool and duodenal contents cultures for bacteriologic confirmation of typhoid fever in children. Pediatr Infect Dis 1985;4:496-8.
12. Hornick RB. Typhoid fever. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:585.
13. Willke A, Ergönül Ö, Bayar B. Widal test in diagnosis of typhoid fever in Turkey. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2002;9:938-41.
14. Bitar RE, Tarpley J. Intestinal perforation in typhoid fever: A historical and state-of-the-art review. Rev Infect Dis 1985;7:257-71.
15. Van Basten JP, Stockenbrugger R. Typhoid perforation: A review of the literature since 1960. Trop Geogr Med 1994;46:336-9.
16. Dutta TK, Beerasha, Ghotekar LH. Atypical manifestations of typhoid fever. J Postgrad Med 2001;47:248-51.
17. Hoşoğlu S, Aldemir M, Akalın Ş, Geyik MF, Taçyıldız İH, Loeb M. Risk factors for enteric perforation in patients with typhoid fever. Am J Epidemiol 2004;160:46-50.
18. Nguyen QC, Everest P, Tran TK, et al. A clinical, microbiological, and pathological study of intestinal perforation associated with typhoid fever. Clin Infect Dis 2004; 39:61-7.
19. Kurlberg G, Frisk B. Factors reducing mortality in typhoid ileal perforation. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85:793-5.
20. Khan M, Coovadia YM, Connolly C, et al. Influence of gender on clinical features, laboratory findings, and complications of typhoid fever. Am J Trop Med Hyg 1999;61:41-6.
21. Onen A, Dokucu AI, Çiğdem MK, et al. Factors affecting morbidity in typhoid intestinal perforation in children. Pediatr Surg Int 2002;18:696-700.
22. Kayabalı I, Gökçora İH, Kayabalı M. A contemporary evaluation of enteric perforations in typhoid fever: Analysis of 257 cases. Int Surg 1990;75:96-100.
23. Özen H, Seçmeer G, Kanra G, et al. Typhoid fever with very high transaminase levels. Turk J Pediatr 1995;37: 169-71.
24. Kundu AK. Typhoid hepatitis. J Assoc Physicians India 2002;50:719-20.
25. Gurkan F, Derman O, Yaramis A, Ece A. Distinguishing features of *Salmonella* and viral hepatitis. Pediatr Infect Dis J 2000;19:587.
26. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. *Salmonella* hepatitis: Analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. Hepatology 1996;24:516-9.

27. Pramoolsinsap C, Viranuvatti V. *Salmonella* hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:745-50.
28. Soni PN, Hoosen AA, Pillay DG. Hepatic abscess caused by *Salmonella typhi*. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1994;39:1694-6.
29. Mert A, Tabak F, Özaras R, Öztürk R, Akı H, Aktuğlu Y. Typhoid fever as a rare cause of hepatic, splenic, and bone marrow granulomas. *Intern Med* 2004;43:436-9.
30. Pearson RD, Guerrant RL. Enteric fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1136-40.
31. Jaussaud R, Brasme L, Vernet-Garnier V, Deville JF. Splenic abscess complicating *Salmonella typhi* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:399-402.
32. Mermin JH, Townes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985-1994. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:633-8.
33. Ali G, Kamili MA, Rashid S, Mansoor A, Lone BA, Allaqaband GQ. Spontaneous splenic rupture in typhoid fever. *Postgrad Med J* 1994;70:513-4.
34. Çaksen H, Öner AF, Arslan S, et al. Splenic abscess, pleural effusion and severe anemia caused by *Salmonella typhi*. *Kobe J Med Sci* 2000;46:201-4.
35. Julia J, Canet JJ, Lacasa XM, Gonzalez G, Garau J. Spontaneous spleen rupture during typhoid fever. *Int J Infect Dis* 2000;4:108-9.
36. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Barakat B, et al. Pancreatic involvement in *Salmonella* infection. *J Pancreas (Online)* 2003;4:200-6.
37. Lambotte O, Debord T, Castagne C, Roue R. Unusual presentation of typhoid fever: Cutaneous vasculitis, pancreatitis, and splenic abscess. *J Infect* 2001;42:161-2.
38. Likitnukul S, Wongsawat J, Nunthapisud P. Appendicitis-like syndrome owing to mesenteric adenitis caused by *Salmonella typhi*. *Ann Trop Paediatr* 2002;22:97-9.
39. Hovette P, Camara P, Petrognani R, Donzel C. Pleuropulmonary manifestations of salmonellosis. *Med Trop (Mars)* 1998;58:403-7.
40. Agrawal PN, Ramanathan RM, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Acute respiratory distress syndrome complicating typhoid fever. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1999;41:225-9.
41. Lortholary O, Jarrousse B, Attali P, Hoang JM, Brauner M, Guillevin L. Psoas pyomyositis as a late complication of typhoid fever. *Clin Infect Dis* 1995;2:1049-50.
42. Chiu S, Chiu CH, Lin TY, Luo CC, Jaing TH. Septic arthritis of the hip caused by *Salmonella typhi*. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:88-90.
43. Arora A, Singh S, Aggarwal A, Aggarwal PK. Salmonella osteomyelitis in an otherwise healthy adult male-successful management with conservative treatment: A case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2003;11:217-20.
44. Fisk DT, Bradley SF. Rhabdomyolysis induced by *Salmonella enterica* serovar typhi bacteremia. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:595-7.
45. Marzano AV, Mercogliano M, Borghi A, Facchetti M, Caputo R. Cutaneous infection caused by *Salmonella typhi*. *J EADV* 2003;17:575-7.
46. Sperber SJ, Schlepner CJ. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.
47. Barrett GS, MacDermot J. Breast abscess: A rare presentation of typhoid. *Br Med J* 1972;2:628-9.
48. Khosla SN, Anand A, Singh U, Khosla A. Haematologic profile in typhoid fever. *Trop Doct* 1995;25:156-8.
49. Çetin S, Özüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. Tifo olgularında hematolojik değişiklikler. *İnfeksiyon Dergisi* 1995;9:79-81.
50. Meyers HA. Acute hemolysis associated with typhoid fever and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1973;1:729-30.
51. Sharma V, Prashar BS, Kanga AK, et al. Typhoid fever-An update. *Indian J Med Sci* 1998;52:163-5.
52. Baysal K, Sancak R, Öztürk F, Uysal S, Gürses N. Cardiac involvement due to *Salmonella typhi* infections in children. *Ann Trop Paediatr* 1998;18:23-5.
53. Nand N, Sharma M, Bhutani M, Singh GP, Sharma VK. Cardiac status in typhoid fever. *Angiology* 1996;47:1095-100.
54. Prabha A, Mohanan, Pereira P, Raghuvver CV. Myocarditis in enteric fever. *Indian J Med Sci* 1995;49:28-31.
55. Khosla SN. The heart in enteric (typhoid) fever. *J Trop Med Hyg* 1981;84:125-31.
56. Seoud M, Saade G, Uwaydah M, Azoury R. Typhoid fever in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;71:711-4.
57. Reed RP, Klugman KP. Neonatal typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:774-7.
58. Sitprija V, Pipantanagul V, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S. Glomerulitis in typhoid fever. *Ann Intern Med* 1974;81:210-3.
59. Parmar RC, Bavdekar SB, Houilgol R, Muranjan MN. Nephritis and cerebellar ataxia: Rare presenting features of enteric fever. *J Postgrad Med* 2000;46:184-6.
60. Gulati PD, Saxena SN, Gupta PS, Chuttani HK. Changing patterns of typhoid fever. *Am J Med* 1968;45:544-8.
61. Adu D, Anim-Addo Y, Foli AK, et al. Acute renal failure in tropical Africa. *BMJ* 1976;1:890-92.
62. Kapoor R, Tewari A, Dhole TN, Ayyagiri A. *Salmonella typhi* urinary tract infection: A report of two cases. *Indian J Urol* 1992;8:94-5.
63. Koshy G. Uncommon manifestations of *Salmonella* infection. *Indian J Med Res* 1976;64:314-21.
64. Mathai E, John TJ, Rani M, et al. Significance of *Salmonella typhi* bacteriuria. *J Clin Microbiol* 1995;33:1791-2.
65. Jemni L, Mehdi A, Chakroun M, Chatti N, Djaidane A. Complications of typhoid fever. *Med Trop* 1989; 49: 189-91.
66. Ramanan A, Pandit N, Yeshwanth M. Unusual complications in a multidrug resistant *Salmonella typhi* outbreak. *Indian Pediatr* 1992;29:118-20.
67. Berger JR, Ayyar DR, Kaszovitz B. Guillian Barre syndrome complicating typhoid fever. *Ann Neurol* 1986; 20:649-50.
68. Hafeiz HB. Psychiatric manifestations of enteric fever. *Acta Psychiatrica Scand* 1987;75:69-73.
69. Venkatesh S, Grell GA. Neuropsychiatric manifestations of typhoid fever. *West Indian Med J* 1989;38:137-41.

70. Ali G, Rashid S, Kamli MA, Shah PA, Allaqaband GQ. Spectrum of neuropsychiatric complications in 791 cases of typhoid fever. *Trop Med Int Health* 1997;2:314-8.
71. Aghanwaa HS, Morakinyob O. Correlates of psychiatric morbidity in typhoid fever in a Nigerian general hospital setting. *General Hospital Psychiatry* 2001;23:158-62.
72. Osuntokun BO, Bademosi O, Ogunremi K, Wright SU. Neuropsychiatric manifestations of typhoid fever in 959 patients. *Arch Neurol* 1972;27:7-13.
73. Baiyewu O, Oluboyo PO. Typhoid fever masquerading as functional psychosis. *West Afr J Med* 1991;10:263-5.
74. Khosla SN. Unusual neuropsychiatric manifestations of enteric fever. *J Trop Med Hyg* 1991;94:32-4.
75. Bharani A, Jain N, Bhargava KD. Suicide in typhoid fever: A rare neuropsychiatric manifestation of *Salmonella* infection. *J Assoc Physicians India* 1994;42:661.
76. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984;310:82-8.
77. Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Arch Dis Child* 1996;75:214-7.
78. Hoa NT, Diep TS, Wain J, et al. Community-acquired septicaemia in southern Vietnam: The importance of multidrug-resistant *Salmonella typhi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:503-8.
79. Rodriguez RE, Valero V, Watanakunakorn C. *Salmonella* focal intracranial infections: Review of the world literature (1884-1984) and report of an unusual case. *Rev Infect Dis* 1986;8:31-41.
80. Pandey KK, Srinivasan S, Mahadevan S, Nalini P, Rao RS. Typhoid fever below five years. *Indian Pediatr* 1990;27:153-6.
81. Ramachandran S, Wickremesinghe HR, Perera MV. Acute disseminated encephalomyelitis in typhoid fever. *Br Med J* 1975;1:494-5.
82. Özen H, Cemeroglu P, Ecevit Z, Seçmeer G, Kanra G. Unusual neurological complications of typhoid fever (aphasia, mononeuritis multiplex, and Guillain-Barré Syndrome). A report of two cases. *Turk J Pediatr* 1993;35:141-4.
83. Sawhney IM, Prabhakar S, Dhand UK, Chopra JS. Acute cerebellar ataxia in enteric fever. *Trans R Soc Med Hyg* 1986;80:85-6.
84. Wadia, Parmar RC, Bavdekar SB, Houilgol R, Muranjan MN. Nephritis and cerebellar ataxia: Rare presenting features of enteric fever. *J Postgrad Med* 2000;46:184-6.
85. Suri S, Bhasin A, Srivastava VK. *Salmonella typhi* meningitis with facial nerve palsy. *Indian Pediatr* 1992;29:901-2.
86. Kamala CS, Manimegalai S, Kumar S. Palatal paralysis in enteric fever. *Indian Pediatr* 1991;28:1213-4.
87. Rajeshwari K, Yadav S, Puri RK, Khanijo CM, Sethi Y. Cerebritis in typhoid fever. *Indian Pediatr* 1995;32:1305.
88. Zellweger H, Idriss H. Encephalopathy in *Salmonella* infections. *Am J Dis Child* 1960;99:84-91.
89. Uysal H, Karademir A, Kılınc M, Ertürk Ö. *Salmonella* encephalopathy with seizure and frontal intermittent rhythmic delta activity. *Infection* 2001;29:103-6.
90. Cohen JI, Bartlett JA, Corey R. Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine* 1987;66:349-88.
91. Olle-Goig JE, Ruiz L. Typhoid fever in rural Haiti. *Bull Pan Am Health Organ* 1993;27:382-8.
92. Snyder GE, Shaps HJ, Nelson M. Multiple organ dysfunction syndrome associated with *Salmonella typhi* infection. *Am J Emerg Med* 2004;22:138-9.
93. Khan M, Coovadia YM, Connolly C, Sturm AV. Influence of sex on clinical features, laboratory findings, and complications of typhoid fever. *A J Trop Med Hyg* 1999;61:41-6.
94. Richens J. Typhoid and paratyphoid fevers. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). *Oxford Textbook of Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999:560-8.
95. Lin FY, Ho VA, Bay PV, et al. The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:644-8.
96. Hermans PWM, Saha SK, van Leeuwen WJ, Verbrugh HA, van Belkum A, Goessens WHF. Molecular typing of *Salmonella typhi* strains from Dhaka (Bangladesh) and development of DNA probes identifying plasmid-encoded multidrug-resistant isolates. *J Clin Microbiol* 1996;34:1373-9.
97. Wain J, Hien TT, Connerton P, et al. Molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica serovar typhi* from Vietnam: Application to acute and relapse cases of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1999;37:2466-72.
98. Levine MM, Black RE, Lanata C. Precise estimation of the numbers of chronic carriers of *Salmonella typhi* in Santiago, Chile, an endemic area. *J Infect Dis* 1982;6:724-6.
99. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* 1994;343:83-4.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Turan BUZGAN

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri

Genel Müdürlüğü

ANKARA

e-mail: turanbuzgan@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 17.08.2004

Kabul Tarihi: 30.11.2004