

16 Aylık Bir Bebeğe Kala-Azar ve Salmonellozis Birlikteliği mi? Kala-Azar'da Yanlış Pozitif Widal Reaksiyonu mu?

Ertan KAYSERİLİ, Murat HIZARCIOĞLU, Pamir GÜLEZ, Hurşit APA, Sanem KESKİN

Doktor Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Monrö, İzmir

ÖZET: 16 aylık bir bebek düşmeyen ateş, hepatosplenomegali, anemi ve lökopeni nedeniyle hastanemize sevk edildi. Olgunun öncelikle Kala-azar olduğu düşünüldü ancak kemik iliği aspirasyon materyalinde *Leishmania* amastigotlarına rastlanmadı. Bu sırada *Salmonella* grup aglutinasyonu sonucunun tifo-O 1/320 dilusyonda pozitif gelmesi üzerine, salmonellozis tanısı konarak meropenem tedavisi başlandı. Antibiyoterapinin dördüncü gününde ateş yükseklikleri kontrol altına alındı, ancak klinik ve laboratuvar bulgularında beklenen düzelme olmadı ve izlemde ateş yükseklikleri tekrarladı. Ancak bu sırada hayati tehlikenin anlatılmasına rağmen, hasta ailesi tarafından hastaneden çıkartıldı. Yaklaşık bir hafta sonra aynı şikayetlerle tekrar başvurusu üzerine yatırılan olgunun bu kez pansitopenisi derinleşmiş ve hepatosplenomegalisinde artış olmuştur. Yeniden gözden geçirilen olgunun Kala-Azar yönünden tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)'nin 1/1024 oranında pozitif olarak saptanması nedeniyle tekrarlanan kemik iliği aspirasyon materyalinde *Leishmania* amastigotları görüldü. Uygulanan meglumin antimonat tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulgularında hızlı bir düzelme sağlandı. Olgu salmonellozis ile Kala-azar birlikteliği ve Kala-azar'da yanlış pozitif Widal reaksiyonu açısından değerlendirilerek tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler : Salmonellozis, Kala-azar, ko-enfeksiyon, Widal reaksiyonu

Co-Existence of Kala Azar and Salmonellosis in a 16 Month-Old Baby? Or a False Positive Widal Reaction in Kala-Azar?

SUMMARY: A 16 month-old boy was referred to our hospital with a prolonged fever, hepatosplenomegaly, anemia and leucopenia. Visceral leishmaniasis was the first suspected diagnosis but the bone-marrow aspiration material revealed no *Leishmania* amastigotes. As the group agglutination test for *Salmonella typhi*-O was positive at 1/320 dilution, a diagnosis of salmonellosis was made and meropenem therapy was started. Although the fever decreased on the fourth day of therapy, the expected clinical improvement did not occur and there was a recurrence of the fever. At that point even though his parents were told about the seriousness of his condition, they had the patient charged from the hospital. About one week later, the patient was hospitalized again with the same complaints. His organomegaly had increased and his pancytopenia was more severe at this time. The re-assessment of the patient raised again the suspicion of kala azar. IFAT for *Leishmania* infection demonstrated a high level of positivity (1/1024) and a second bone-marrow aspiration material revealed *Leishmania* amastigotes. After the patient was started on meglumine antimonate therapy, his clinical and laboratory findings improved. The case has been evaluated according to two different points of view based on the co-existence of salmonellosis and kala azar or a possible false positive Widal reaction in kala-azar.

Key words: Salmonellosis, kala azar, co-infection, Widal reaction

GİRİŞ

Visseral leishmaniasis, ülkemizde endemik olarak görülen bir zoonozdur. *Salmonella* enfeksiyonları ise tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir sağlık sorunu

olmaya devam etmektedir. Kala-Azar ve salmonellozis, hücre içi patojenler tarafından oluşturulan ve benzer patogenezlere sahip iki farklı enfeksiyondur (5) Bu iki enfeksiyon ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni gibi benzer klinik ve laboratuvar bulgularına da sebep olabilmektedirler.(9)

Salmonella enfeksiyonlarının kesin tanısı, kültürde etkenin üretilmesi ile konur. Ancak kültürde üretimin zorluğu nedeniyle, klinik ve laboratuvar bulguları ile *Salmonella* enfeksiyo-

Geliş tarihi/Submission date: 28 Mart/28 March 2005
Düzeltilme tarihi/Revision date: 26 Nisan/26 April 2005
Kabul tarihi/Accepted date: 27 Mayıs/27 May 2005
Yazışma /Corresponding Author: Sanem Keskin
Tel: (+90) (232) 489 56 56 Fax: (+90) (232) 489 23 15
E-mail: yilmazsanem@hotmail.com

nundan şüphelenilen olgularda Widal reaksiyonu pozitifliği tanısız geçerliliğini korumaktadır. Literatürde Widal reaksiyonunun birçok başka enfeksiyonda yanlış pozitif sonuç verebileceğine ilişkin çok sayıda yayın bulunurken (4, 8, 10, 11), Kala-azar'da Widal reaksiyonu pozitifliğine dair tek bir yayın bulunmaktadır (9). Benzer bir patogeneze sahip olup, benzer klinik ve laboratuvar sonuçları doğurabilen bu iki enfeksiyon, ilginç olarak tek bir vakada birlikte de bulunabilirler. Literatürde şu ana kadar, salmonellozis ve Kala-azar birlikteliği olarak yayınlanan üç vaka bulunmaktadır (1, 6, 7).

Saptanan pozitif Widal reaksiyonu ile öncelikle Salmonellozis olarak değerlendirilip daha sonra kemik iliğinde amastigotların görülmesi ile Kala-azar tanısı alan hasta Salmonellozis-Kala-azar birlikteliği ve Kala-azar'da yanlış pozitif Widal reaksiyonu açılarından değerlendirilerek tartışılmıştır.

OLGU

16 aylık erkek bebek, yaklaşık üç aydır devam eden, non-spesifik antibiyoteraplere yanıt vermeyen ateş yüksekliği, anemi, lökopeni ve hepatosplenomegali nedeniyle hastanemize sevki üzerine yatırıldı. Özgeçmişinde; zor doğum öyküsü ve brakial pleksus zedelenmesi olan hastanın, motor-mental gelişimi olağan idi. Hastanın tüm aşıları yaşına uygun olarak yapılmıştı. Taze peynir yeme öyküsü olan hasta, iki ay önce basit febril konvulsiyon geçirmişti. Aralarında akrabalık olmayan anne ile babanın ikinci çocuğu olan hastanın 7 yaşındaki diğer kardeşi sağ ve sağlıklı idi. Fizik muayenede; Ağırlık: 11 kg (>97p), Boy: 77 cm (25 p), Baş çevresi: 46 cm (10-25 p) idi. 1 adet BCG skarı olan hastanın, solukluğu ve sağ servikal bölgede birkaç adet mikrolenfadenopatisi mevcuttu. Solunum sesleri kaba, ekspirasyonu hafif uzundu ve karaciğeri 2 cm, dalak 6 cm ele geliyordu. Hastanın laboratuvar bulguları şu şekildeydi:

Hemogram: Hb: 6.0gr/dl, Htc: %22, RBC: 4.2×10^6 /uL, PLT: 102×10^3 /uL, WBC: 3730×10^3 /uL, pnl: %22, lenfo: %62, mono: %2.2, eo: %0, bazo: %0.9, dret: %1.5

Periferik yayma: %26 pnl, %68 lenfosit, %4 monosit, %2 çomak, trombositler tekli ve ikili, eritrositlerde mikrositoz, anizositoz mevcut, atipik hücre yok.

Sedimentasyon: 31mm/h, **CRP :** pozitif

Biyokimya: T. prot: 5.9 g/dl, Alb: 2.5 g/dl, Glob: 3.4 g/dl. Diğer parametreler olağandı.

TİT : Normal

Öncelikli olarak hepatosplenomegali ve pansitopeni nedeniyle Kala-azar ve taze peynir yeme öyküsü nedeniyle brusellosis düşünülen hastanın yapılan periferik yayması ve kemik iliği aspirasyonu hematoloji tarafından değerlendirildi. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi ve kemik iliği materyalinde bir adet hemofagositoz yapmış hücre dışında patolojik bulguya rastlanmadı. *Leishmania* amastigotları görülmedi. Çekilen Batın USG'de, hepatomegali (kot kavsini 4 cm geçen) ve splenomegali (uzun aksı 94 mm) saptandı.

PPD'si 2 mm olarak ölçülen hastanın, brusellosise yönelik olarak yapılan serolojik testleri negatif geldi. Yapılan kalın damlada sıtma paraziti rastlanmadı. Ebstein-Barr virüs ve sitomegalovirüs serolojileri negatif gelen, kan, idrar ve gaita kültürlerinde üreme olmayan hastanın *Salmonella* grup aglutinasyonu sonucu; Tifo-O:1/320 (+), Tifo H: Ø, Paratifo A-O: Ø, Paratifo B-O: 1/160 (+), Paratifo B-H: Ø şeklindeydi. Ateş yüksekliği, hepatosplenomegali ve pansitopenisi olan, grup aglutinasyonunda Tifo-O 1/320 oranında pozitif gelen olgu salmonellozis olarak değerlendirilerek meropenem tedavisi (40 mg/kg/gün) başlandı. Hastanın ateş yükseklikleri antibiyoterapinin dördüncü gününde kontrol altına alındı. Ancak pansitopeni ve organomegalisinde beklenen düzelme olmadı ve izlemede ateş yükseklikleri tekrarladı. Yinelenen grup aglutinasyonu sonucu; Tifo-O 1/80(+) ve paratifo-OB 1/40(+) olarak geldi. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları saptanması üzerine tedaviye sulbaktam-ampisilin eklendi. Hasta meropenem tedavisinin onüçüncü, sulbaktam ampisilin tedavisinin beşinci gününde ateş yükseklikleri kısmen kontrol altında iken, hastalıkla ilgili verilen bilgilere ve hayati tehlikenin anlatılmasına rağmen ailesi tarafından hastaneden çıkartıldı. Yaklaşık bir hafta sonra aynı şikayetlerle tekrar yatırılan olgunun fizik muayenesinde dalak yaklaşık 7cm ele geliyor ve karaciğer kot kavsini 5 cm geçiyordu. Laboratuvar bulguları ise şu şekildeydi:

Hemogram: Hb: 5.1gr/dl, Htc: %16, RBC: 2.2×10^6 /uL, PLT: 96×10^3 /uL, WBC: 3180×10^3 /uL, pnl: %17, lenfo: %66, mono: %5.6, eo: %0.2, bazo: %0.9

Periferik yayma: %20 pnl, %70 lenfosit, %10 monosit, trombositler tekli ve ikili, eritrositlerde mikrositoz, anizositoz mevcut, atipik hücre yok.

Sedimentasyon: 96mm/h, **CRP :** pozitif **T.prot:** 7.4g/dl, **Alb:** 3.1g/dl, **Glob:** 4.3g/dl

İlk yatışında Kala-azar yönünden negatif olarak değerlendirilmesine rağmen tüm fizik ve laboratuvar bulguları ile Kala-azar ile uyumlu bulunan olgunun bu yönden tekrar değerlendirilmesine karar verildi. Gönderilen İFAT sonucunun 1/1024 sulandırımında pozitif saptanması nedeniyle tekrarlanan kemik iliği aspirasyonu materyalinde ise *Leishmania* amastigotları görüldü. Kala-azar tanısı alan hastaya meglumin antimonat tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününden itibaren ateşi düşen, pansitopenisi hızla düzelen(Hb: 9.5 g/dl, Htc:%29, WBC: 4190×10^3 /uL, PLT: 219×10^3 /uL) ve organomegalisi gerileyen (karaciğer 2 cm, dalak 2 cm) olgu tedavisi tamamlanarak kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Leishmania ve *Salmonella* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonlarda ateş, solukluk, hepatosplenomegali ve batın distansiyonu ortak fizik muayene bulguları iken; laboratuvar her ikisinde de pansitopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabilir. Bu iki enfeksiyon, ortak klinik ve laboratuvar bulguları

yanında benzer bir patogenezi de paylaşmaktadırlar. Her iki enfeksiyon etkeni de intraselüler patojenlerdir ve mikobakteriler de dahil olmak üzere bu organizmalara karşı konak rezistansı, interferon- γ üreten T-helper-1 hücrelerinin oluşumunu sağlayan IL-12 ile birlikte hücre aracılı mekanizmalarla sağlanmaktadır (1). Literatürde mikobakteri türleri ile leishmaniasis birlikteliğini de gösteren çok sayıda vaka bulunmaktadır (2). Bu enfeksiyonların birlikte görülmesi nedeniyle bir takım genetik araştırmalar yapılmış ve farelerde *Salmonella typhimurium*, *L.donovani* ve mikobakteri enfeksiyonlarının, makrofaj-spesifik membran transport proteini kodlayan Lsh, Ity, Bcg ya da NRAMP (natural resistance-associated macrophage protein) adı verilen aynı genetik lokus tarafından kontrol edildiği saptanmıştır. Bu lokusun insanlardaki varyantı, 2q25 kromozomunda bulunmuş ancak kesin veriler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (3, 12).

Olgumuzda saptadığımız pansitopeni, hepatosplenomegali ve ateş yüksekliği nedeniyle öncelikli olarak Kala-azar düşünülmüş ancak kemik iliği aspirasyon materyalinde *Leishmania amastigotlarına* rastlanmayınca bu tanıdan uzaklaşmıştır. Bu sırada her ne kadar kültürlerde üreme olmasa da, salmonella grup aglutinasyonu sonucunun anlamlı pozitif gelmesi ve etkene yönelik antibiyoterapi ile ateşin ilk günlerde kontrol altına alınması salmonelloz kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Tekrarlanan grup aglutinasyonu titrelerinde düşüşün saptanması ise, salmonella enfeksiyonunun bir diğer kanıtı olarak düşünülmüştü. Ancak fizik ve laboratuvar bulgularında beklenen düzelmenin sağlanamaması ve bir hafta sonraki başvurusunda Kala-azar tanısının konması, hastada ilk olarak Salmonelloz ve Kala-azar birlikteliğini akla getirdi. Bu konu ile ilgili literatür araştırıldığı; şu ana kadar salmonelloz ve Kala-Azar birlikteliği olan üç vaka olduğu görüldü. Bunlardan ilki Hussein ve ark.ları tarafından yayınlanan, renal transplantasyon uygulanmış immün yetmezlikli 62 yaşında bir hasta (6), ikinci olgu ise Badaro ve ark.ları tarafından yayınlanan, 12 yaşında iken visseral layşmanyazis tedavisi görmüş ve başka bir enfeksiyon nedeniyle gelişen immünsupresyon sonucunda Kala-azar ile *Salmonella* birlikteliği saptanmış 20 yaşında bir erkek olgudur (1). Literatürdeki son vaka 2004 yılında Köse ve ark.ları tarafından Türkiye'den bildirilen, öncesinde tamamen sağlıklı 45 yaşında bir bayan hastadır (7). Bu vakalardan ilk ikisinin Salmonelloz tanısı kültür pozitifliği ile, diğerinin tanısı ise 4 kat titre artışı ile konmuştu. Bu bakış açısı ile ele alındığında; belki de bizim olgumuzun daha önce aldığı çoklu antibiyoterapiler, salmonella enfeksiyonuna, salmonellozun sebep olduğu azalmış seluler immünite ise gizli kalmış *Leishmania* enfeksiyonunun açığa çıkmasına sebep olmuştu. Literatürde pediatrik yaş grubunda bildirilen Salmonelloz ve Kala-azar birlikteliğine ise rastlanmadı.

Olgumuzda kültürde *Salmonella* üretilmediğinden, ikinci olasılık olarak ilk yatışındaki Widal sonucunun Kala-Azar'a bağlı yanlış pozitif bir reaksiyon olabileceği de düşünüldü. Bu

konu ile ilgili literatür taramalarında ise yanlış pozitif Widal reaksiyonu ile ilgili çok sayıda yayına rastlandı. Esperson ve ark.ları yanlış pozitif Widal reaksiyonuna enterobacteriaceae ailesinin diğer üyelerinin sebep olduğu enfeksiyonlarda rastlanabileceğini saptamışlardır. Gram pozitif bakterilerin hiçbiri ile yanlış pozitif reaksiyon saptamazlarken; enterobacteriaceae dışı gram negatif bakterilerin çok azında bu reaksiyonun görülebileceğini belirtmişlerdir (4). Parry ve ark.ları ise malarya, tifo, C.neoformans meningitis, immunolojik bozukluklar ve kronik karaciğer hastalıklarında yanlış pozitif Widal reaksiyonuna rastlanabileceğini belirtmişler, kendi yaptıkları çalışmada ise; diğer *Salmonella* türleri, *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Staph. aureus* enfeksiyonlarına bağlı pozitif Widal reaksiyonu saptamışlardır. Bu durumun kros reaksiyon veya anamnestik yanıtla bağlı olabileceğini belirten Parry ve ark.ları; yanlış pozitif reaksiyonlarda genel olarak O-antikor seviyelerini H-antikor seviyelerinden daha yüksek bulduklarının altını çizmişlerdir (8). Bir başka yanlış pozitif Widal reaksiyonu ise; Tripodi ve ark.ları tarafından aortik kapak endokarditli bir olguda bildirilmiştir. Olguda *Salmonella typhi*-O 1/400 oranında pozitif saptanmış, buna yönelik başlanan tedaviye yanıt alınamamış ve daha sonra olgunun kan kültüründe *Moraxella phenylpyruvica* ürettiği öğrenilmiştir (11). Skautelis ve ark.ları ise mesane kanseri nedeniyle uygulanan intravezikal BCG tedavisine sekonder milier tüberküloz gelişen bir olguda yanlış pozitif Widal reaksiyonu saptadıklarını belirtmişlerdir (10).

Literatürde Kala-azar ile Widal reaksiyonu pozitifliğine ilişkin tek bir yayına rastladık. Singh ve ark.ları, Patna'da enterik ateş ve Kala-azar'ın endemik olduğunu ve her iki enfeksiyonun başlangıçta birbirine çok benzer özellikler sergileyebileceğini, bu nedenle de ayırıcı tanının her zaman net olmadığını belirtmişlerdir (9). Klinik gözlemlerinde, bazı Widal pozitif hastaların klasik enterik ateş tedavisine yanıt vermediğini ve daha sonra aslında bu vakaların Kala-azar olduklarının anlaşıldığına dikkat çeken Singh ve ark.ları tarafından, kanıtlanmış Kala-azar tanılı olgularda, Widal reaksiyonunun davranışını belirlemek üzere bir çalışma başlatılmıştır. 10 günden uzun süredir ateşi olan, herhangi bir tedavi almamış, son 6 ayda TAB (tifo, paratifo A-B) aşılama öyküsü olmayan, malarya açısından kalın damlası negatif saptanan ve kemik iliği ya da splenik aspiratta *Leishman - Donovan* cisimlerinin gösterilerek kesin tanı almış 60 Kala-azar'lı olguda Widal reaksiyonuna bakılmış ve bu olguların 11 tanesinde Widal reaksiyonunu 1/160 ve üstünde saptanmıştır (3 tanesinde 1/160, 6 tanesinde 1/240, 2 tanesinde 1/320). Bu olguların hiç birinde kan kültüründe salmonella ürememiş ve hepsi de Kala-Azar tedavisine yanıt vermişlerdir. Singh ve ark.ları tarafından, saptanan Widal reaksiyonu titrelerinin taburculuk sırasında ve dördüncü hafta sonunda aynı şekilde devam ettiği, altı ay sonraki kontrolde negatifleştiği belirtilmiştir. Sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol grubunun hiçbirinde pozitif Widal reaksiyonu saptanmamıştır. Singh ve ark.ları Kala-azar'da saptanan yanlış pozitif Widal reaksiyonunun en muhtemel sebebi olarak bu hastalarda bulunan yüksek globulin seviyelerini göstermişler ve ateş

ile gelip Widal reaksiyonu pozitif saptanan, standart enterik ateş tedavisine yanıt vermeyen olgularda Kala-azar'ın akılda tutulması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu açıdan kendi hastanemiz arşivini taradığımızda, Kala-azar tanılı olgulardan ulaşılabilen dosyalar içinde bir tanesinde grup aglutinasyonuna bakıldığını ve negatif olarak değerlendirildiğini saptadık. Bir olguda ise Rose-Bengal reaksiyonu (++) olarak saptanmış ancak kan kültüründe Brusella üretilmemiştir. Geliş fizik muayene ve laboratuvar bulguları Kala-azar için tipik olan diğer olgularda ilk olarak kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve burada *Leishmania* amastigotlarının görülmesi üzerine ek tetkike gerek kalmamıştır.

Widal reaksiyonunun muhtemel yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle Salmonella tanısında tek başına kullanılmaması gerektiği bilimsel bir gerçek olsa da, kültürde üretimin zorluğu göz önüne alındığında, şüphelenilen olgularda saptanan anlamlı titrelerdeki Widal reaksiyonu bugün hala birçok ülkede tanısız değerini korumaya devam etmektedir. Bu bakış açısı ile yaklaşıldığında; olgumuz ilk yatışında visseral leishmaniasis başlangıç evresinde idi ve bu dönemde anlamlı bulunan Widal reaksiyonu aslında Kala-azar'a bağlı gelişen yanlış pozitif bir sonuçtu. Ancak Widal reaksiyonunun 1/320 gibi yüksek bir oranda pozitif bulunması ve tedavi ile titre düşüşünün sağlanması, Salmonella enfeksiyonu ve Kala-azar birlikteliğinin tamamen ekarte edilememesine neden oldu.

Her iki şekilde de önemli olan nokta, Salmonella ve Kala-azar'ın benzer klinik ve laboratuvar sonuçları doğurabileceği ve bu nedenle de herhangi birine dair enfeksiyon kanıtı bulunsa dahi; bunun diğer enfeksiyonu ekarte ettirmeyeceğidir. Özellikle Kala-azar'ın hala endemik olduğu bir ülkede yaşıyor olmamızdan dolayı, Widal reaksiyonu ile Salmonella tanısı konan olgularda klasik tedaviye yanıt alınmadığında Kala-azar'ın akılda bulundurulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Badaro R, Carvalho EM, Rocha H, Queiroz AC, Jones TC,** 1986. *Leishmania donovani*: an opportunistic microbe associated with progressive disease in three immunocompromised patients. *The Lancet*, 22: 647-648.
2. **Blackwell JM,** 1998. Genetics of host resistance and susceptibility to intramacrophage pathogens: a study of multicase families of tuberculosis, leprosy and leishmaniasis in north-eastern Brazil. *Int J Parasitol*, 28: 21.
3. **Cellier M, Govoni G, Vidal S, Kwan T, Groulx N, Liu J, Sanchez F, Skamene E, Schurr E, Gros P,** 1994. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression. *J Exp Med*, 180: 1741.
4. **Esperson F, Hoiby N, Hertz JB,** 1980. Cross reactions between salmonella typhi and 24 other bacterial species. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 88(4): 243-248.
5. **Herwaldt BL,** 1999. Leishmaniasis. *The Lancet*, 354: 1191.
6. **Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh HM, Hamour OA, Felemban H,** 2001. Non-typhoid Salmonella septicemia and visceral leishmaniasis in a renal transplant patient. *Transplantation*, 71(3): 479-481.
7. **Köse Ş, Töz SÖ, Balcıoğlu İC, Olut A, Korkmaz M, Özbek Y,** 2004. Case report: Treatment of Kala-Azar by Amphotericin B lipid complex. *T Parazitol Derg*, 28(3): 126-128.
8. **Parry CM, Hoa NT, Diep TS, Wain J, Chinh NT, Vinh H, Hien TT, White NJ, Farrar JJ,** 1999. Value of a single-tube Widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *J Clin Microbiol*, 37(9): 2882-2886.
9. **Singh UK, Sinha RK, Sharma VK,** 1995. Widal Reaction in Kala-Azar. *Indian Pediatr*, 32(6): 680-683.
10. **Skautelis A, Dimitrakopoulos G, Bassaris H,** 1994. False positive Widal reaction in high-titer disseminated BCG infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13(3): 261-263.
11. **Tripodi MF, Adinolfi LE, Rosario P, Ragone E, Utili R,** 2002. First definite case of aortic valve endocarditis due to *Moraxella phenylpyruvica*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 21(6): 480-482.
12. **Vidal S, Tremblay ML, Govoni G, Gauthier S, Sebastiani G, Malo D, Skamene E, Olivier M, Jothy S, Gros P,** 1995. The *Ity/lsh/Bcg* locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the *Nramp1* gene. *J Exp Med*, 182: 655-666.