

Salmonella Enfeksiyonları, Tanı ve Tedavisi

Salmonella Infections, Diagnosis And Treatment

Öz

Salmonella enfeksiyonları az gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Enterik ateş, akut enterit, bakteriyemi ve invazif enfeksiyonlar, asemptomatik taşıyıcılık gibi farklı enfeksiyon tablolarına yol açar. Tanı için başlıca yöntem kültürde etkenin üretilmesidir. Enterik ateş tanısında serolojik testler de yapılabilmektedir. Tedavide günümüzde, seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinler birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir; eğer kinolonlara duyarlıysa, siprofloksasin gibi fluorokinolonlar da kullanılabilir. Özellikle endemik ülkeler başta olmak üzere çoklu ilaca dirençli suşlarda endişe verici bir artış görülmektedir. Endemik bölgelere seyahat edenler için en önemli önleyici tedbirler arasında temiz içme suyu, gıda hijyeni ve aşılama bulunmaktadır.

Abstract

Salmonella infections are an important public health problem for the whole world, especially in developing countries. *Salmonella* leads to different forms of infection, such as enteric fever, acute enteritis, bacteremia and invasive infections, asymptomatic carriage as well. The main method for diagnosis is to detect the bacteria in culture. Serological tests can also be performed in the diagnosis of enteric fever. Currently, third-generation cephalosporins such as ceftriaxone are recommended as first-line therapy. If sensitive to quinolones, fluoroquinolones such as ciprofloxacin can also be used. An alarming increase is observed in multi-drug resistant strains, especially in endemic countries. The most important preventive measures for those traveling to endemic areas are sanitation of water, food hygiene and vaccination.

Giriş ve Temel Bilgiler

Salmonella'lar gram-negatif, hareketli, kapsülsüz, genellikle aerob ve fakültatif anaerob üreyen *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerdir. Tek patojen olduğunda (kan, beyin-omurilik sıvısı vb.) kanlı agar, çikolata agarda üreyebilirken, mikst flora bulunduğu (dışkı vb.) ancak SS agar, bizmut-sülfat agar gibi selektif besiyerinde üre-

Dr. Öğr. Üyesi Esra YÜCEL
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve
Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakül-
tesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hasta-
lıkları Bilim Dalı, Turgut Özal Millet
Cad. 34093 Çapa- Fatih İstanbul

Tel/phone: +90 533 2433221
mail: cereni35@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Çocuklar, Enterik ateş,
Salmonella, Tifo aşısı

Keywords:

Children, Enteric fever,
Salmonella, Typhoid vaccine

Geliş Tarihi - Received
01/04/2020

Kabul Tarihi - Accepted
05/05/2020

yebilir (1). *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori* olarak iki taksonomik aileye ayrılan *Salmonella*'ların somatik (O) antijenine göre farklı serogrupları, flagellar (H) antijeni ve virulans (Vi) antijenine çeşitli serotipleri tanımlanmıştır (Tablo 1) (1). *Salmonella* spp. fiziksel şartlara dirençli bakterilerdir. Uzun süre dış ortamda, atık sular da, dışkıda, dondurulmuş gıdalarda canlı olarak kalabilir. Ancak 55°C de bir saat ya da 60°C de 15 dakika ısıya maruziyet ile ölebilmektedir. Diğer *Enterobacteriaceae* ailesinde olduğu gibi somatik O antijeni ve flagellar H antijenine sahiptirler. Ayrıca *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi C* ve *Salmonella Dublin*'de diğerlerinde olmayan virulans (Vi) antijeni bulunmaktadır (1).

Tablo 1. *Salmonella* tipleri (1).

Serogrup	Serotip
A	<i>S.ser. Paratyphi A</i>
B	<i>S.ser. Paratyphi B</i> <i>S.ser. Saint Paul</i> <i>S.ser. Agona</i> <i>S.ser. Derby</i> <i>S.ser. Typhimurium</i> <i>S.ser. Heidelberg</i>
C1	<i>S.ser. Paratyphi C</i> <i>S.ser. Chloraesuis</i> <i>S.ser. Montevideo</i> <i>S.ser. Infantis</i>
C2	<i>S.ser. Newport</i>
C3	<i>S.ser. Santiago</i>
D1	<i>S.ser. Typhi</i> <i>S.ser. Enteritidis</i> <i>S.ser. Dublin</i>
D2	<i>S.ser. Strasbourg</i>
E1	<i>S.ser. Anatum</i>
E2	<i>S.ser. Newington</i>
E3	<i>S.ser. Illinois</i>

S enterica tanımlanmış serotiplerine göre farklı klinik tablolara sebep olmaktadır. Bu klinik tabloların en önemlileri; Enterik ateş (tifo), bakteriyemi ve lokalize organ enfeksiyonları, besin ilişkili enterit ve asemptomatik taşıyıcılıktır (1).

Tüm dünyada *Salmonella* enfeksiyonları ve enterik ateş önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle Güney ve Güneydoğu Asya, Afrika, Latin Amerika ülkelerinde daha sık görülmekte ve milyonlarca olgu saptanmaktadır (2).

Bulaşma fekal-oral yol ile olmaktadır. *Salmonella* spp. başta kümes hayvanları olmak üzere, sığır, domuz, sürüngenler ve insanları enfekte ederek diğer kişiler için enfek-

siyon kaynağı olabilir. Özellikle dışkı ile kontamine olmuş su ve gıdaların tüketimi (yumurta sarısı, mayonez, süt, krema, sebze ve meyveler, dondurma vb.) hastalık için giriş yolunu oluşturur (3). Prevalansı etkileyen en önemli faktörler temiz içme suyunun sağlanması, atık suların güvenli uzaklaştırılması, temiz gıdaya ulaşım ve iklimsel koşullardır (4,5).

Enterik ateş alt yapının yetersiz olduğu bölgelerde, evsel ve endüstriyel atık suyun, kanalizasyon suyunun içme ve kullanma suyuna karıştığı yerlerde sık görülür. Hindistan'ın bir kısmı, Asya, Orta ve Güney Amerika'da endemiktir. Gelişmiş olan ülkelerde görülen enterik ateş olgularının çoğu endemik alanlara seyahat ile olmaktadır (2,4).

ABD verilerine göre enterik ateş sıklığı giderek azalırken, NTS (Tifo dışı *Salmonella*) enfeksiyonları son 40 yılda altı kat artmıştır. Bu artışa hazır gıda endüstrisinin hızla büyümesi, antibiyotiklerin uygunsuz kullanımına bağlı floranın bozulması ve popülasyonda immün yetersizliği olan kişilerin çoğalmasının neden olduğu düşünülmektedir. Yine Afrika kıtasında NTS enfeksiyonları artan HIV enfeksiyonu, malnütrisyon ve kötü hijyen koşulları nedeniyle çocuklarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri haline almaktadır (5). NTS enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde daha çok besin kaynaklı gastroenterit salgınları şeklinde görülürken özellikle sahra altı Afrika ülkeleri gibi gelişmekte olan ülkelerde ise daha çok bakteriyemi ve invazif bakteriyel enfeksiyonlara neden olmaktadır (5).

Salmonella gastroenteriti ve besin zehirlenmelerine sporadik olgular şeklinde ya da okul ve yurt kantinleri, lokanta, hastane gibi toplu yemek yapılan yerlerde salgın şeklinde rastlanabilmektedir (3).

Ülkemiz verilerinin kısıtlı olmasına rağmen Erdem ve ark.'larının (6) yaptığı bir çalışmaya göre izole edilen *Salmonella* suşları sırasıyla en sık olarak *S enteritidis*, *S typhimurium*, *S paratyphi B*, *S typhi* ve *S paratyphi A* olarak saptanmıştır (6).

Patofizyoloji

Sağlıklı bireylerde hastalık oluşması için 105- 1010 arası mikroorganizmanın alınması gerekmektedir. Bu miktar küçük çocuklar, yaşlılar ve immün yetersizliği olanlar için daha az olabilmektedir. Hastalık gelişiminde alınan bakterinin sayısı ile birlikte virulans faktörleri, konağın immün koşulları, yaşı önem taşımaktadır (7).

Salmonella türlerinin bir enfeksiyona sebep olması için mide asiditesi, safra tuzu, oksijensiz ortam, besin azlığı,

antimikrobiyal peptitler, mukus ve bağırsak florası gibi olumsuz çevre koşullarında canlı kalabilmesi gereklidir. Hem invazyon hem de makrofaj içinde çoğalma sırasında lizozomal enzimlere, hidrojen peroksit ve reaktif oksijen radikallerine karşı dayanıklı olmalıdır (8).

Mide asiditesi ($\text{pH} \leq 2$) *Salmonella* çoğalmasını engelleyen başlıca faktörlerden biridir. Uzun süreli antiasit ilaç kullanımı, aklorhidri, gastrektomi sonucu mide boşalımının hızlı olması, antibiyotik kullanımı sonucu bağırsak florasının bozulması, motiliteyi azaltan ilaçlar ve hipoklorhidrinin olduğu yenidoğan dönemi enfeksiyona yatkınlık yaratmaktadır (1,4).

Salmonella tipik olarak diffüz mukozal enflamasyon ve ödem, mikroapse ve erozyon ile karakterize enterokolit tablosuna sebep olur. İnvazif NTS serotipleri ise bağırsak mukozasında belirgin bir değişiklik göstermeden mezenterik lenf nodlarında büyüme, lokal nekroz, retikuloendotelial sistemde hipertrofi, bakteriyemi gelişir ise organlarda süpüratif enfeksiyona sebep olabilir (1).

Salmonella cinsi bakteriler serotipe bağlı farklılıklar gösterebilen çeşitli virulans faktörlerine sahiptir. İntestinal epitele yapışma, invazyon ve epitel hücreleri içinde çoğalabilme, aside tolerans özelliğinin yanı sıra kolera benzeri enterotoksin salgılar. Peyer plaklarındaki makrofajlar içinde, mezenterik lenf nodlarında ve kanda yaşamını sürdürebilir. Bunu makrofaj içine endositoz ile alınarak hücre içinde hayatta kalabilmesi ile sağlar. Daha invazif olan serotipler ise (*S typhi*, *S typhimurium*, *S Dublin*, *S choleraesuis*) intestinal epitelin invazyonu sonrası lamina propria ve sırasıyla distal ileum ve proksimal kolondaki Peyer plakları, mezenterik lenf nodları, retikuloendotelial sistem ve kan dolaşımına geçer (1,4,8).

İnvazif serotiplerde virulans faktörü olarak kompleman sistemi kaskadının başlaması, C5b-9 membran atak kompleks oluşumu ve opsonizasyon engellenir. Orak hücre anemisinde, kompleman eksikliği ve opsonik aktivitenin az olduğu yenidoğan dönemindeki invazif NTS enfeksiyonlarına yatkınlık bu patofizyoloji ile açıklanır (8). Hücre içi patojenlerden biri olan *Salmonella*'lar immün sistemde Th1 yanıtı ile aktive olan makrofajdan INF γ -IL12 sitokin yolağının salgılanmasını ve TLR uyarısı ile proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur (8). Retikuloendotelial sistem ve hücrel immünite fonksiyonlarının bozulduğu kanser, HIV enfeksiyonu, organ nakli, 2 haftadan daha uzun süreli sistemik steroid kullanımı, fagositik fonksiyonun bozulduğu kronik granülomatöz hastalık, IL12/IL23-IFN γ aksını etkileyen primer immün yetmezlikler invazif NTS enfeksiyonlarına yatkın-

lık yaratan klinik durumlardır. Ayrıca malarya ve *Schistosoma mansoni* kronik *Salmonella* enfeksiyonuna sebep olmaktadır (8).

Klinik

S enterica tanımlanmış serotiplerine göre farklı klinik tablolara sebep olmaktadır.

Akut Enterit: *Salmonella* enfeksiyonunun en sık görülen klinik tablosudur. Besin ilişkili bakteriyel ishalin sıkça bir nedenidir. *S enteritidis*, *S choleraesuis* ve *S typhimurium* ile kontamine gıda alımını takiben 6-72 saat (ortalama 24 saat) bir inkübasyon dönemi sonrasında gelişen bulantı, kusma, kolik tarzda karın ağrısı, bazen kan ve mukus içeren ishal ile karakterize akut enterit tablosudur. Uzamış ishal tablosu dehidratasyona sebep olabilir. Mezenterik lenfadenite sebep olarak akut apandisit ile karışabilecek şiddette karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı da eşlik edebilir. Bazı çocuklarda ise yüksek ateş, meningismus, konfüzyon, batın distansiyonu gibi septik bir tablo görülebilir. Dışkı incelemesinde lökosit ve eritrosit saptanırken kanda hafif lökositoz olabilir. Genellikle sağlıklı çocuklarda komplikasyon görülmeden 2-7 gün içinde düzelmektedir (1,4,5,9,10).

Bakteriyemi ve Lokalize Organ Enfeksiyonları:

S typhi, *S typhimurium*, *S choleraesuis*, *S enteritidis*, *S paratyphi* A, B ve C, *S Heidelberg* gibi serotiplerin kan akımına geçerek bakteriyemi yapma özelliği mevcuttur. *Salmonella* gastroenteriti sonucu gelişen geçici bakteriyemi sıklığının net bildirilmemekle beraber %1-5 oranında olduğu düşünülmektedir. Yenidoğan dönemi, HIV enfeksiyonu, orak hücreli anemi bu oranı artıran klinik durumlardır. *Salmonella* serotipleri hemen hemen her organa invazyon yapıp lokal enfeksiyona neden olabilir (9,11).

Olgularda ateş, titreme, terleme, miyalji, iştahsızlık, kilo kaybı ve sepsis bulguları saptanabileceği gibi menenjit, osteomyelit gibi fokal süpüratif enfeksiyon ile ilişkili bulgular da tespit edilebilir. *Salmonella* menenjiti daha çok 4 ay ve altı çocuklarda görülmektedir. Yüksek mortaliteye ve morbiditeye sahip bu klinik tablo akut hidrosefali, nöbet, ventrikülit, serebral apse, subdural ampiyem gibi komplikasyonlara sebep olabilmekte, olgularda mental retardasyon, hidrosefali, epilepsi, atetoz gibi geç nörolojik sekel gelişebilmektedir. Antibiyotik tedavisine rağmen 10 günden fazla ateşin devam ettiği olgularda nörolojik sekel daha yüksek oranda beklenmektedir (1,4).

Salmonella osteomyeliti daha çok altta yatan orak hücreli anemi gibi hemoglobinopati, kemik patolojisi olan ol-

gulara görülmektedir. HLA B27 antijeni pozitif olan adolesanlarda *Salmonella* gastroenteritinden iki hafta sonra postenfeksiyöz reaktif artrit görülebilir (1,4).

Yine süt çocukluğu döneminde *Salmonella* serotiplerinin etken olduğu pnömoni, septik artrit, perikardit, piyelit, mastit, otitis media, cilt absesi, enfekte sefal hematoma, kolesistit, endoftalmit gibi fokal süperatif enfeksiyonlar bildirilmiştir. Erişkinlerde de kalp kapağı, over ve fallop tüpü, testis ve prostat enfeksiyonları bildirilmiştir. *S typhi* ve *S typhimurium*'a bağlı hemolitik üremik sendrom gelişen olgular bildirilmiştir. Etken olan *Salmonella* tiplerinin *Shigella dysenteriae* ve *Enterohemorajik Escherichia coli*'nin salgıladığı Shiga toksin benzeri sitotoksin salgılayarak bu klinik tabloya yol açtığı düşünülmektedir (1,5,8-11).

Enterik Ateş (Tifo): Enterik ateş daha çok *S typhi* daha nadir olarak da *S paratyphi* A, B ve C ile oluşan sistemik enfeksiyondur. Mikroorganizmanın fekal-oral yol ile alınmasından yaklaşık 10-14 gün sonrasında ateş, halsizlik, iştahsızlık, kuru öksürük ve karın ağrısı başlar. İnkübasyon süresi, inokulum miktarı ve bakteri virulansı, yaş, immün yanıt, aşılama öyküsü gibi konak özelliklerine göre 3-30 gün arasında değişken olabilmektedir. *S paratyphi* A, B ve C tifoya göre daha hafif bir klinik tablo olan paratifoya yol açmaktadır (1).

Ateş genellikle 39-40°C arasında yüksek seyrederek, gün içinde ateş düşüşü olsa bile normale dönmez. Genellikle çocuklarda hastalığın başlangıcında az miktarda, lökosit, eritrosit içeren ishal görülebilir, kusma olabilir ancak vakaların çoğunda kabızlık görülmektedir. Ateşe terleme, frontal baş ağrısı, yaygın kas, eklem ağrısı, karın ağrısı, iştahsızlık ve hepatosplenomegali eşlik eder. Çocuklarda kimi zaman bulgular viral hastalık sanılacak şekilde silik de olabilir (1,4).

%3-10 oranında bilinç değişikliği, huzursuzluk, küçük bebeklerde nöbet gibi nörolojik bulgular görülebilir. Hastalığın özellikle ilk evresinde meningismus saptanabilir. Konfüzyon, deliryum, koma gibi nörolojik bulguların olması yüksek mortalite ile ilişkilidir (1,4).

Fizik muayenede ateşin şiddetine göre rölatif bradikardi, gövdede hastalığın 7-10. gününde beliren ve 2-3 gün süren 10-15 adet makülopapüler döküntü (tache rose) ve hepatosplenomegali saptanır. Karın palpasyon ile genellikle hassastr. Dalak özellikle hastalığın ilk iki haftasında yumuşak ve hassas olarak palpe edilir. Hastalar toksik görünümündedir, donuk yüz ifadesi, paslı dil ve kötü ağız kokusu saptanır. Kuru öksürük ile başlayan solunum sıkıntılarına, burun kanaması eklenebilir (1,4,10,11).

Komplikasyon gelişmeyen olgularda semptom ve bulgular giderek azalarak 2-4 haftada iyileşme görülmesi beklenir. Olguların %10-15'inde komplikasyonların görüldüğü ağır bir seyir görülür. Komplikasyonlar genellikle hastalığın ikinci-üçüncü haftasında gelişir. Hastalarda görülen en önemli komplikasyonlar, gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon ve tifoid ensefalopati (1,4,10,11).

Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, fokal nekroza bağlı hepatit, sarılık ve kolesistit daha nadir görülen komplikasyondur. Hastalığın ileri döneminde karın ağrısında artış, hassasiyet, ateşte ani düşme, nabızda ani artış ve hızla artan lökositoz gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon düşündürmelidir. İntestinal perforasyon hastaneye yatan olguların %1'inde görülmekte olup daha çok ileum seviyesindedir. Erkek cinsiyet, lökopeni, semptomların hızla gelişmesi perforasyon için riski arttırmaktadır. AV blok, aritmi, kardiyojenik şoka neden olabilecek toksik miyokardit, tifoid ensefalopati, bilinç değişiklikleri, deliryum, psikoz, ataksi, kore, intrakraniyal basınç artışı, Guillain-Barré sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar çocuklarda daha nadir olarak gelişebilir. Nefrotik sendrom, endokardit, parotit, orşit, süperatif lenfadenit, pnömoni, otitis media, dissemine intravasküler koagülopati (DIK) görülecek diğer komplikasyonlar arasındadır. Özellikle küçük yaşta çocuklar masif hepatomegali, trombositopeni gelişmesi açısından daha risk taşırlar. Mortalite özellikle bir yaş altı çocuklarda daha fazladır (1,4,10,11).

Asemptomatik Kronik Taşıyıcılık: Enterik ateş veya *Salmonella* gastroenteriti geçirdikten sonra yaklaşık beş hafta dışkı ile *Salmonella* atılımı devam edebilmektedir. Bir yıldan uzun süre halen *Salmonella* atılımı devam eden hastalar asemptomatik kronik taşıyıcılardır.

Genellikle safra taşı olanlar, beş yaşından küçük hastalar, kadınlar, yaşlılar, gastrointestinal sistem kanseri olan kişilerin taşıyıcılık riski artmakta ve dışkı ile *Salmonella* atmaya devam etmektedirler. Üriner sistem tüberkülozu geçirmiş, *Schistosoma* enfeksiyonu geçiren hastalar ise idrar ile *Salmonella* atılımına devam edebilirler.

Asemptomatik kronik taşıyıcılar hem *S typhi* hem de diğer *Salmonella* tipleri için rezervuar oldukları ve yeni olguların görülmesine neden oldukları için önem teşkil ederler (1,4).

Tanı

Salmonella enteriti: Besin ilişkili bakteriyel ishalin sık görülen bir nedeni *Salmonella* enfeksiyonudur. Dışkı incelemesinde lökosit ve eritrosit saptanırken kanda hafif

lökositöz olabilir. Uzamış ishalde elektrolit değişiklikleri gelişebilir. Nadiren de olsa ayrıcı tanı için rektoskopi yapılması gereken olgularda makroskopik olarak mukozal ödem, hiperemi, mukozal frajilite ve kanama odakları görülmektedir. Kesin tanı etkenin üretilmesi ile konur. *S enteritidis*, *S typhimurium* en sık üretilen etkenlerdir. Beş günden fazla ateşi devam eden ve üç ayın altındaki çocuklar bakteriyemi gelişimi için risk taşırlar. Bu olgular invazif NTS enfeksiyonları açısından izlenmelidir. Kan ve süpüratif enfeksiyonlarda ise aspirat sıvı kültürü ve Gram boyama mutlaka yapılmalıdır (1,4,5,10).

Ayrıcı tanıda *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, Enterohemorajik *E coli* gibi invazif ishal yapan nedenler, viral etkenli ishaller, karın ağrısının şiddetli olduğu olgularda ise akut apandisit, intestinal perforasyon gibi nedenler düşünülmelidir (1,4,5).

Enterik Ateş: Laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Kan tablosunda normokrom normositer anemi, lökopeni, nötropeni saptanabilir. DIK gelişmesi halinde trombositopeni, pıhtılaşma anomalileri, hipofibrinojenemi tespit edilebilir. Elektrolit düzensizliği beklenmemekle beraber biyokimyasal anomali olarak genellikle serum laktat dehidrogenaz, alkali fosfataz, SGOT ve SGPT yüksekliliği saptanabilmektedir. Hastalığın ilk evrelerinde geçici proteinüri olabilir (1,4).

Kesin tanı etkenin kan, kemik iliği, dışkı ya da duodenal sıvı kültüründe üretilmesi ile konulmaktadır. Hastalığın ilk evresinde dışkı kültürü genellikle negatiftir. Hastalığın ilk haftasında hemokültür ve kemik iliği kültüründen etkenin izole edilme oranı daha yüksektir, hastalığın ileri safhalarında ise hemokültürde üreme olasılığı düşerken idrar ve dışkıda üreme oranı artmaktadır. Enterik ateş olgularında hemokültürde *S typhi* üreme oranı %30-90 arasında değişmekteyken kemik iliğinde %80-95 oranında üreme saptanmaktadır. Tek başına dışkıda kültür pozitifliği tifo tanısı için yeterli olmamaktadır ancak asemptomatik kronik taşıyıcılığı saptayabilir (1,4,11).

Gruber-Widal testi *S typhi*'nin O ve H antijenine karşı aglütinasyon oluşturan antikorları ölçmektedir. Pozitiflik 1/160 ve üstü titrede aglütinasyon saptandığında anlamlı kabul edilmektedir (11). Ancak hipogamaglobülinemide yalancı negatiflik ve kronik karaciğer hastalığı olan ya da diğer gram-negatif etkenler ile enfeksiyonu olan kişiler, dissemine tüberküloz ve sıtmada yalancı pozitiflik saptanabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalığın ikinci haftasında antikor seviyesindeki dört kat artışın tespit edilmesi enterik ateş tanısında daha anlamlı olarak kabul edilmektedir (1,4,11).

Enterik ateş tanısı için *S typhi* antijenlerine spesifik IgM, IgG tipi antikorları ölçen hızlı serolojik testler (Typhidot, Typhidot M, Tubex) kullanılabilir (11). Bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesi yaklaşık %60-90 arasındadır (12,13). İdrarda Vi, O9, Hd antijenlerinin ölçümü, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile flagellar genler, Vi kapsüler genler, tyveloz epimeraz gen, proteaz sentaz genlerinin saptanması tanı için yeni geliştirilen yöntemlerdir. Proteomikler, bakteriyel gen ekspresyon çalışmaları da geliştirilmeye çalışılan tanı yöntemleridir (12).

Enterik ateş ayrıcı tanısında ateş ve hepatosplenomegaliye neden olan sıtma, kalaazar, mononükleoz gibi nedenler ile tüberküloz, bruselloz, riketsiyoz gibi hücre içi yerleşen bakteri enfeksiyonları ile juvenil idiyopatik artrit, Kawasaki hastalığı, lenfoma gibi bazı sistemik hastalıklar yer almaktadır (1-4,11).

Tedavi

Salmonella enteriti: Çocuklarda klinik durumun, dehidratasyonun derecesinin ve elektrolit düzensizliğinin hızla değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi için genellikle ağızdan ya da IV yol ile rehidratasyonun, elektrolitlerin düzeltilmesi yeterlidir. Antibiyotik tedavisi asemptomatik kronik taşıyıcılık oranını arttırdığı için önerilmez. Ancak üç ay altındaki bebekler, yaşlılar, yüksek risk grubundaki kişilere (immün yetersizlik, HIV, kemoterapi gören hastalar, immün süpresif ilaç kullanan ve orak hücre anemisi olan hastalar) bakteriyemi riski olması nedeniyle ampirik tedavi gerekmektedir. Burada tedavide 3. kuşak sefalosporinler ve siprofloksasin tercih edilebilir (1,14) (Tablo 2).

Çoklu ilaç direnci (MDR) olan *Salmonella* tipleri giderek artan oranlarda izole edilmektedir. Bu nedenle kültür ve antibiyotik duyarlılık testine göre uygun antibiyotik tedavisine devam edilmelidir (11,12).

Bakteriyemi ve Lokalize organ enfeksiyonları: NTS ile olduğu düşünülen bakteriyemi tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporin tercih edilmelidir, ampisilin ve kloramfenikol ancak duyarlılık saptanırsa alternatif olarak kullanılabilir. Ağır olgularda sefalosporin, kinolon ve azitromisin kombinasyonu kullanılabilir.

NTS ile menenjit gelişen olgularda tedavi en az 4 hafta süreyle üçüncü kuşak sefalosporin ile yapılmalıdır. Ampisilin ve kloramfenikol yüksek relaps ve tedavi başarısızlığı oranı nedeniyle bu olgularda tercih edilmemelidir (1).

Birinci ve ikinci tercih tüm ilaçlara direnç söz konusu ise karbapenem ve tigesiklin kullanılabilir (1,12).

Tablo 2. *Salmonella* enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler (1).

İlaç	Doz	Öneri
Siprofloksasin	20-30 mg/kg/gün 2 dozda PO, IV	İlk seçenek
Seftriakson	75-100 mg/kg/gün 1-2 dozda IM, IV	İlk seçenek
Sefotaksim	100-300 mg/kg/gün 3-4 dozda IM, IV	İlk seçenek
Sefiksım	20-30 mg/kg/gün 1-2 dozda PO	Alternatif seçenek
Azitromisin	10 mg/kg/gün tek doz	Alternatif seçenek
Kloramfenikol	50-100 mg/kg/gün 4 dozda	Sadece duyarlılık varsa
Ampisilin	200-400 mg/kg/gün 4 dozda PO, IM, IV	Sadece duyarlılık varsa
TMP-SMX	10 mg/kg/gün TMP	Sadece duyarlılık varsa

PO; oral, IM; intramüsküler, IV; intravenöz

Antibiyotik tedavisinin süresi bakteriyemi için 14 gün, akut osteomyelit için 4-6 hafta, menenjit için en az 4 hafta olmalıdır (1,4).

Enterik Ateş: Tifo tedavisinde erken tanı ve tedavi önemlidir. Hastalara istirahat, yeterli sıvı ve elektrolit desteği sağlanmalıdır. Antipiretik tedavi olarak parasetamol veya ibuprofen verilebilir. İntestinal komplikasyon gelişmedikçe yumuşak, hafif, kolay sindirebilen gıdalar ile hastanın beslenmesine devam edilmelidir.

Antibiyotik tedavisi komplikasyonları ve yinelenmeleri önlemesi açısından önem taşımaktadır. Antibiyotik olarak önceki yıllarda kloramfenikol, trimetoprim-sulfametoksazol seçilirken son yıllarda dirençli suşların gelişmesiyle üçüncü kuşak sefalosporinlerin ve fluorokinolonların kullanımı daha çok tercih edilir olmuştur (Tablo 3) (1,4). Antibiyotik tedavisi başladıktan sonra çoğunlukla üç günden sonra ateş düşmeye ve hasta kendini iyi hissetmeye başlar. Tedavi ortalama 2-3 hafta sürmektedir. Yeterli tedavi sağlanmasına rağmen %1-4 oranında daha çok tedavinin ikinci haftasında relaps görülebilmektedir (Tablo 3).

Şok tablosu ya da bilinç değişikliği mevcut olgularda deksametazon 3 mg/kg başlangıç dozunu takiben 1 mg/kg altı saatte bir 48 saat süreyle kullanılması mortaliteyi azalttığından önerilmektedir. Bu olgularda ancak akut karın semptomlarının baskılanabileceği unutulmamalı hasta bu açıdan yakından izlenmelidir. İntestinal perforasyon gelişen olgularda cerrahi girişim gerekli olmaktadır. Böyle bir durumda anaerobik ve gram negatif etkinliği olan bir antibiyotik tedavisi eklenmelidir (1,4,11,12).

Aseptomatik Kronik Taşıyıcılık: Aseptomatik kronik taşıyıcılık hastalığın diğer kişilere yayılımı için sorun oluşturduğundan, altı hafta süreyle yüksek doz ampisilin veya dört hafta florokinolon ile tedavi edilmelidir. Bu tedavi ile dekolonizasyon sağlanamamış safra taşı olan kişilere kolesistektomi yapılması önerilir. Operasyon öncesi on gün, operasyon sonrası dört hafta ampisilin tedavisi alması önerilir. Kronik taşıyıcıların gıda sektöründe çalışması halk sağlığı açısından tavsiye edilmemektedir (1,4).

Tablo 3. Çocuklarda enterik ateş tedavisinde kullanılan antibiyotikler (1)

Duyarlılık	Antibiyotik	Süre
Duyarlı	Kloramfenikol	14-21 gün
	Amoksisilin	14 gün
	TMP-SMX	14 gün
	3. kuşak sefalosporin (sefiksım, seftriakson)	7-10 gün*
	Fluorokinolon (siprofloksasin, ofloksasin)	7-10 gün*
Çoklu ilaç direnci	Azitromisin	5-7 gün*
	3. kuşak sefalosporin (sefiksım, seftriakson)	7-10 gün*
	Fluorokinolon (siprofloksasin, ofloksasin)	7-10 gün*
Kinolon dirençli	Azitromisin	5-7 gün*
	Sefiksım	7-10 gün*
	Parenteral 3. Kuşak sefalosporin (Seftriakson)	7-10 gün*

*Ağır hastalıkta tedavi 10-14 güne uzatılabilir

Korunma

Ülkemiz ve tüm dünya için *Salmonella* enfeksiyonları ihmal edilmemesi gereken, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların önemli bir kısmının bu enfeksiyonu hastanede yatarak tedavi gerektirebilecek şiddetle geçirmesi, *Salmonella* türlerinin her zaman salgınlara yol açabilecek olması, hastalık nedeniyle oluşan ekonomik kayıpların az olmaması hastalığın önlenmesi ve hastalıktan korunma önlemlerinin önemini ortaya koymaktadır (1-4).

Tüm *Salmonella* enfeksiyonları ancak fekal oral zincirin kırılması ile önlenabilir. Bunun için el yıkama, yeterli alt yapı hizmetlerinin sağlanması, temiz içecek ve kullanım suyunun sağlanması, yiyeceklerin insan ve hayvan dışkıları ile kirlenmesinin engellenmesi, yine hayvansal ürünlerin kesimi ve saklanması sırasında kontaminasyonun önlenmesi, besinlerin pastörize edilmesi ve iyi pişirilmesi kısaca temiz gıda tüketimi gerekmektedir (1,3,4).

Endemik bölgede yaşayanlar, seyahat ederek iki haftadan uzun süreyle bu bölgelerde kalacaklar, laboratuvar çalışanları gibi riskli kişiler *S typhi* aşısı ile tifodan korunabilirler. Bunun için geliştirilmiş çeşitli aşılar mevcuttur ancak hiçbiri uzun süreli koruyuculuk oluşturmaz, %100 etkili değildir ve koruyucu antikor seviyeleri 3-5 yılda bir yapılan pekiştirme dozları ile sağlanabilmektedir. Vi-polisakkarit tifo aşısı iki yaşından büyüklere tek doz intramüsküler olarak yapılabilir. Etkisi üç yıl devam eder, etkinliği %70-80'dir. Ty21a aşısı ise oral canlı tifo aşısıdır. İki gün ara ile üç doz alınması önerilmektedir. Aşılamadan yedi gün önce ve sonrasında antibiyotik almamış olmak gereklidir. Altı yaşından küçük çocuklar ve primer immün yetersizlik ya da immün süpresif ilaç kullananlarda önerilmemektedir. Bu aşı beş yıl boyunca koruyuculuk sağlamaktadır ve etkinliği %67-82'dir. Tetanoz ile konjüge Vi tifo aşısı Hindistan'da üretilmektedir. Bu aşı da (Typbar-TCV) 9 aylıktan itibaren kullanılabilir (1,15,16).

Kaynaklar

1. Ochoa TJ, Cleary TG. *Salmonella*. Ed: Feigin RD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8th Edition*, pp.1066-1081. Saunders Elsevier Inc, Philadelphia, USA, 2019.
2. Mac Fadden DR, Bogoch II, Andrews RJ. *Advances in diagnosis, treatment and prevention of invasive Salmonella infections*. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 453-458.
3. Cesare AD. *Salmonella in foods: a reemerging problem*. *Adv Food Nutr Res* 2018; 86: 137-179.
4. Bhutta ZA. *Salmonella*. Ed: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics. 21th Edition*, pp 2235-2248, Saunders Elsevier Inc, Philadelphia, USA, 2020.
5. Gordon M. *Invasive non-typhoidal Salmonella disease- epidemiology, pathogenesis and diagnosis*. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 484-489.
6. Erdem B, Hasçelik G, Gedikoğlu S ve ark. *Salmonella enterica serotipleri ve Salmonella enfeksiyonları: Türkiye'de on ili kapsayan çok merkezli bir çalışma*. *Mikrobiyol Bült* 2004; 38: 173-185.
7. Raffetel M, Wilson P, Winter SE, Baumler AJ. *Clinical pathogenesis of typhoid fever*. *J Infect Developing Countries* 2008; 2 (4): 260-266.
8. Coburn B, Grassl GA, Finlay BB. *Salmonella, the host and disease: A brief review*. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 112-118.
9. Shkalim V, Amir A, Samra Z, Amir J. *Characteristics of non-typhi Salmonella gastroenteritis associated with bacteremia in infants and young children*. *Infection* 2012; 40: 285-289.
10. Bula-Budas FJ, Rathore MH, Maraqa NF. *Salmonella infections in childhood*. *Adv Pediatr* 2015; 62: 29-58.
11. Kumar P, Kumar BS. *Enteric fever*. *Indian J Pediatr* 2017; 84 (3): 227-230.
12. Crump JA, Karlsson MS, Gordon MA, Parry CM. *Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance and antimicrobial treatment of invasive salmonella infections*. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28 (4): 901-937.
13. Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. *Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD008892. pub2.
14. Sirinaviv S, Garner P. *Antimicrobials for treating Salmonella gut infections*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001167.
15. Van Camp RO, Sharman M. *Typhoid vaccine*. in: *Stat Pearls (internet)*. Oct. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470571/>
16. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. *Vaccines for preventing typhoid fever*. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 May 31; 5 (5): CD001261. doi: 10.1002/14651858.CD001261. pub4.