



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NONTİFOİDAL SALMONELLALARIN ETKEN OLDUĞU KAN
DOLAŞIM ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ, ETKEN
SEROVARLAR VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI**

Dr. Merve YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NONTİFOİDAL SALMONELLALARIN ETKEN OLDUĞU KAN
DOLAŞIM ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ, ETKEN
SEROVARLAR VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI**

Dr. Merve YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Latife MAMIKOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2020-5251 numaralı proje no ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazımım süresince bilgisi, tecrübesi ve anlayışıyla desteğini daima yanımda hissettiğim, düşünce ve deneyimleri hayatım boyunca hep yol gösterici olacak olan, yanımda çalışmaktan onur duyduğum, başta tez danışman hocam Sayın Prof.Dr. Latife MAMIKOĞLU'na,

Akademik çalışmalarım boyunca bilgi ve birikimlerini esirgemeyen, eğitimime çok büyük bulunan, öğretileri hayatıma ışık tutacak olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Ata Nevzat YALÇIN'a, Sayın Prof.Dr. Dilara İNAN'a ve Sayın Prof.Dr. Özge TURHAN'a,

Tez sürecim boyunca, tüm bilgisini, emeğini benimle paylaşan, çalışmaya çok büyük katkıları olan, her zaman desteğini hissettiğim, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Meral Dilara ÖĞÜNÇ'e Dr. Tuncer KARPUZ'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personellerine,

Koşulsuz sevgilerini hep hissettiğim canım annem Melahat YILDIZ, canım babam Günay YILDIZ ve biricik kardeşim Ayşenaz YILDIZ'a,

Bu süreçte hep yanımda olan Dr. Nehir Fidan ŞİŞMAN'a, Dr. İsmail KORKMAZ'a, Dr.Ufuk KIRBAŞ'a ve Dr. Çağrı IŞIK'a

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Adlandırma ve Sınıflandırma	4
2.3. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikler	6
2.3.1. Morfoloji	6
2.3.2. Üreme Özellikleri	7
2.3.3. Biyokimyasal Özellikler	8
2.4. Antijen Yapısı	11
2.4.1. Somatik O Antijenleri	11
2.4.2. Hareket (H) Antijenleri	11
2.4.3. Vi Antijeni	12
2.5. Epidemiyoloji	12
2.6. Bulaş	14
2.6.1. Gıda Kaynaklı Enfeksiyon	14
2.7. Bakteriyemi Sıklığı ve Risk Faktörleri	16
2.8. Patogenez	18
2.9. Konak Yanıtı ve İmmünite	21
2.10. Klinik	22
2.10.1. Gastroenterit	22
2.10.2. Enterik Ateş	23
2.10.2.1. Tifo’da Klinik Belirti ve Bulgular	25
2.10.3. Bakteriyemi	26
2.10.4. Salmonelloz ve HIV Enfeksiyonu	27

2.10.5.Kronik Taşıyıcılık	27
2.11. Tanı	28
2.11.1. Kültüre Dayalı Tanı	28
2.11.2. Serolojik Testler	29
2.12. Tedavi	29
2.12.1. Nüks ve Kronik Taşıyıcılık Tedavisi	31
2.13. Antimikrobiyal Direnç	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Bakteri Suşlarının Toplanması	35
3.2. Mikrobiyolojik Yöntemler	35
3.2.1. Kan Kültürü Örneklerinden	35
Mikroorganizma İzolasyonu	
3.2.2. Mikroorganizmaların Tanımlanması	36
3.2.3. Antimikrobiyal duyarlılık testi	37
3.2.4. E-test yöntemi	38
3.2.5. Serotiplendirme	39
3.3. Veri Toplanması	39
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7. ÖZET	67
8. ABSTRACT	69
9. KAYNAKLAR	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMP	Ampisilin
ART	Antiretroviral Therapy
AZM	Azitromisin
CDC	The Centers for Disease Control and Prevention
CIP	Siprofloksasin
ÇİD	Çoklu İlaç Direnci
CRO	Seftriakson
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ECDC	The European Centre for Disease Prevention and Control
EFSA	The European Food Safety Authority
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
H₂S	Hidrojen sülfür
HE	Hektoen Enteric Agar
HEK	Hektoen enterik agar
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFNγ	Interferon Gamma
IgA	Immunoglobulin A
IL-12	Interlökin-12
LIA	Lysine Iron Agar
LPS	Lipopolisakkarit
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight
MDR	Multiple drug resistance
MIO	Motility Indole Ornithine
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
NTS	Nontifoidal <i>Salmonella</i>
RNA	Ribonükleik asid
SCV	<i>Salmonella</i> -containing Vacuole
SPI	<i>Salmonella</i> Patojenite Adaları
SS	<i>Salmonella Shigella</i>
TMP/SMX	Trimetoprim Sulfametoksazol
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSI Agar	Triple Sugar Iron Agar
USDA	United States Department of Agriculture
VP Test	Voges-Proskauer Test
XLD	Xylose Lysine Deoxycholate

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	<i>Salmonella</i> serotipleri	6
2.2.	<i>Salmonella</i> izolatlarının genel biyokimyasal özellikleri	8
2.3.	<i>S.enterica</i> alt türleri ve biyokimyasal özellikleri	10
2.4.	<i>Salmonella</i> 'yı diğer Enterobacterales üyelerinden ayırt etmek ve <i>Salmonella</i> serotipleri Typhi ve Paratyphi A'yı tanımlamak için kullanılan fenotipik özellikler	10
2.5.	NTS bakteriyemisi için konak risk faktörleri	17
4.1.	Kan kültüründe NTS üremesi olan hastaların demografik verileri	42
4.2.	NTS suşlarının izole edildiği klinikler	43
4.3.	Etken serovarlar ve dağılımları	43
4.4.	Mevsimlere göre dağılım	44
4.5.	NTS bakteriyemisi olan hastaların komorbid durumları ve barsak dışı fokal metastatik tutulumlar	45
4.6.	NTS izolatlarının antibiyotiklere invitro duyarlılıkları	47
4.7.	Yaşlara göre etken serovarlar, hasta sayıları ve antimikrobiyal duyarlılıkları	48
4.8.	NTS'ların antibiyogram sonuçları	49
4.9.	Ampisilin direnci serotip ilişkisi	50
4.10.	Siprofloksasin direnci ve serotip ilişkisi	50
4.11.	Ampisilin ve siprofloksasin direnci ve serotip ilişkisi	51
4.12.	Ampisilin ve TMP/SMX direnci serotip ilişkisi	51
4.13.	Ampisilin, siprofloksasin ve TMP/SMX direnci serotip ilişkisi	52
4.14.	Etken türü ile tedavi sonucu ilişkisi	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. İzole edilen NTS serovarlarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı	42
4.2. İzole edilen NTS suşlarının aylara göre dağılımı	44
4.3. Yıllara göre izole edilen NTS suşları	45



Salmonella enfeksiyonları önemli küresel halk sağlığı sorunlarından biridir. Nontifoidal *Salmonella*'lar gelişmiş ülkelerde, genellikle kendi kendini sınırlayan ve antimikrobiyal tedavi önerilmeyen hafif mide-bağırsak hastalığı ile ilişkilidir. Afrika'da, NTS enfeksiyonları endemik görünmektedir ve yılda 4.100 ölümle çoğunlukla çocuklarda olmak üzere bakteriyeminin başlıca nedenlerinden biridir. Bu, sıtma, yetersiz beslenme ve HIV'in yüksek olduğu bölgelerde daha yaygındır (1). NTS gastroenteritinin küresel yükünün yılda yaklaşık 94 milyon vaka ve 155.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (2). *Salmonella*, Amerika Birleşik Devletleri'nde gıda kaynaklı hastalıkların en yaygın bakteriyel nedenlerinden biridir. Tahminler, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 1,4 milyon *Salmonella* enfeksiyonu olduğunu ve bunun yaklaşık 25.000 hastaneye yatış ve 420 ölümle sonuçlandığını göstermektedir (3).

Salmonella cinsinin üyeleri *Enterobacteriaceae* ailesinde sınıflandırılır. Bu cinsin türleri hareketli, Gram negatif, fakültatif çubuklardır. *Salmonella* cinsi, *Salmonella enterica* ve *Salmonella bongori* olmak üzere iki türden oluşur. *S. enterica* altı alt türe ayrılır (4). *Salmonella* serotiplerinin % 99'u *Salmonella enterica* türü içinde yer alır (5). *S. bongori* (V), çoğunlukla soğukkanlı hayvanlarla ilişkilidir ve insan enfeksiyonları çok nadir olduğu için az çalışılmış 22 serotipten oluşur (6). Spesifik *Salmonella* serotipleri çoğunlukla gastroenterit, enterik ateş, bakteriyemi ve vasküler enfeksiyon, lokalize enfeksiyonlar ve kronik taşıyıcılık gibi karakteristik klinik sendromlara sebep olur ve vaka ölüm oranları, hastaneye yatış oranları dahil sonuçlar serotipe göre büyük ölçüde farklılık gösterir (7).

Bulaş genellikle kontamine gıdalarla olur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, çoğu hastalık tohumlu sebzeler, yumurta, kümes hayvanları, sığır eti ve domuz eti ilişkilidir. Diğer kaynaklar arasında süt ve süt ürünleri, meyveler, filizler ve balık bulunur (8). *Salmonella* gastroenteriti genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve tedavi öncelikle sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konulmasına yönelik olmalıdır. Antimikrobiyal dirençteki artış nedeniyle, NTS'nin neden olduğundan şüphelenilen bakteriyemi veya fokal enfeksiyon için ampirik tedavi,

duyarlılıklar bilinene kadar üçüncü kuşak bir sefalosporin veya bir florokinolon içermelidir (7). Son on yılda, *Salmonella* spp.'nin çoklu antibiyotik direnci, insan ve hayvanların tedavisinde antibiyotiklerin artan ve gelişigüzel kullanımı ile özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyük ölçüde artmıştır (9). NTS'nin önlenmesi ve kontrolü için, *Salmonella* insidansı, prevalansı ve antimikrobiyal duyarlılık eğilimlerini karakterize etmek ve salgınları belirlemek amacıyla aktif sürveyans çalışmaları gerekmektedir (7).

Çalışmamızda, Aralık 2005- Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde; erişkin ve pediatrik hastaların kan kültürlerinden izole edilen NTS suşlarının neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, serotiplerinin saptanması ve antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bölgemizde daha önce bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda elde edilen veriler bölgemizde hastalık etkeni olan *Salmonella*'lar ile ilgili bilimsel değerlendirmelerin yapılmasına ve literatüre katkı sağlayacaktır.

2.1. Tarihçe

Mikrobiyolojideki gelişmelerin çoğu *S.typhi*'nin tanımlanması ve izolasyonu ile ilişkilidir. 1836'da Pierre Louis tifoda ince barsak, lenf nodları, dalak ve derideki patolojik lezyonları göstermiş ve "typhoid" ateş adını ilk öneren kişi olmuştur. William Budd, 1839'da tifo ateşinin fekal-oral yolla bulaştığını saptamıştır (7). 1883'te Gerhard tifo ile tifüs arasındaki farkları belirlemiştir (10).

Tarihte sağlıklı ilk tifo taşıyıcılığı George Sober tarafından saptanmıştır. Mary Mallon, diğer adıyla Tifoid Mary tarihin en kötü şöhretli tifo taşıyıcısı olma ünvanına 1907'de New York' ta tutuklandığında sahip olmuştur. 26 yıllık tecrit sonrası Mary 11 Kasım 1938'de öldüğünde en az 51 kişiye hastalık bulaştırmış ve bunların 3'ü ölmüştür. Mary Mallon öldüğünde New York sağlık yetkilileri 400' den fazla sağlıklı taşıyıcı saptamış ancak hiçbiri tecrit edilmemiştir (11).

Karl Joseph Eberth, 1879'da abdominal lenf düğümlerinde ve dalaktaki basili keşfetmiştir. Karl Eberth'in keşfi sonradan Robert Koch'un da içinde olduğu Alman ve İngiliz araştırmacılar tarafından doğrulanmıştır. "*Salmonella*" cinsi, 1800'lerde Birleşik Devletler Tarım Bakanlığı (USDA) mikroorganizma araştırma programını yürüten veteriner patoloğ Daniel Elmer Salmon' un adını almıştır(12). Salmon *S.choleraesuis*' i domuz bağırsağından ilk kez izole eden patoloğdur (10).

Salmonella typhi' nin O ve H antijenlerine karşı antikorların varlığını tespit eden aglütinasyon testi (ilk serolojik test), 1896 da Widal tarafından geliştirilmiştir. İlk aşı Almroth Wright ve Richard Pfeiffer tarafından 1896'da paylaşılmıştır. Ancak aşılama rağmen hastalık 19. yüzyılın başlarında önde gelen ölüm sebeplerinden olmaya devam etmiştir.

Tifo dışındaki *Salmonella* infeksiyonlarının başka infeksiyonlardan ayırt edilmesi, *Salmonella*'ların mikrobiyolojisinin gelişmesini beklemiştir. 1885'te domuz kolerası etkeni *S. Choleraesuis*' in izole edilmesinden 3 yıl sonra 1888'de

Gaertner hasta bir inek etini yiyen 58 kişide tifo dışında besine bağlı ilk salmonelloz salgınını bildirmiş, etten ve bu salgından ölen bir erkeğin dalağından izole edilen etken önce Gaertner basili sonra da *S. enteritidis* olarak adlandırılmıştır. 1889'da Loeffler laboratuvar fareleri arasında oluşan bir ishal salgınında bugün *S. typhimurium* olarak adlandırılan bakteriyi izole etmiştir. Bunları diğer *Salmonella* serovarlarının izolasyonu izlemiştir.

Salmon ve Smith 1885'de domuz kolerası etkeni *S. Choleraesuis*' i izole ettikten sonra bakteriyi ısı ile inaktive ederek ilk ölü tüm bakteri aşısını da hazırlamışlardır. Isı veya formalin ile öldürülmüş bakteri süspansiyonunun aşı olarak kullanılabileceği anlaşıncı Almanya'da Pfeiffer ve Kolle, İngiltere'de Almroth Edward Wright 1896'da ölü tifo aşısını geliştirmişlerdir (5).

2.2. Adlandırma ve Sınıflandırma

Taksonomi canlıların benzerliklerine göre gruplara (taksonlara) ayrılmasıdır. Sınıflandırma (klasifikasyon) bu taksonların benzerliklerine göre sıraya konması olarak tanımlanabilir. Nomenklatür birimlerin bir taksonomik grubun etiketlenmesi, adlandırılmasıdır ve bir meslekten olan kişiler arasında kısa yoldan kolay ve doğru anlaşılmayı sağlar.

Salmonella cinsi, sınıflandırılması ve nomenklatürü belki en çok değişen en karışık olan bakteri cinslerinden biridir. Bunun nedeni diğer bakterilerde türlerin, yeni sınıflandırma yöntemleri kullanılabildiği kadar, morfolojik, biyokimyasal, boyanma ve üreme özelliklerine göre belirlenmesi, antijen yapısının tür altında ayırım için kullanılmasına karşılık başlangıçta Kauffmann'ın önerisiyle *Salmonella*'larda her serovarın ayrı bir tür gibi ele alınması ve adlandırılmasıdır (5).

Tarihsel olarak, *Salmonella* sınıflandırması konakçı özgüllüğüne, lipopolisakkarit (LPS) ve flagella antijenlerinin serotiplendirmesine ve faj tiplendirmesine dayanıyordu ve 2500'den fazla farklı serovarlarla sonuçlanıyordu (Kauffmann, 1957). Bununla birlikte, DNA hibridizasyonu, protein izozim analizi ve DNA sekans benzerliği gibi moleküler yöntemler, *Salmonella* serovarlarının

aynı tür olarak kabul edilmek için genomik seviyede yeterince benzer olduğunu göstermektedir (13).

Tüm *S. enterica*, hem O (polisakkarit) hem de H (flagellar) antijenlerine dayalı, modifiye edilmiş bir Kauffman ve White sınıflandırma şemasına göre Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından serolojik olarak kategorize edilir.

Serogruplama ve serotiplemeye ek olarak, standart mikrobiyolojik büyüme ve biyokimyasal parametreler de *S. enterica*'nın tanımlanması için klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmaktadır (7).

Salmonella'lar, yaklaşık 2659 serotipten oluşur (14). *Salmonella* cinsi, *S. bongori* ve *S. enterica* olmak üzere iki farklı türe ayrılmıştır. *Salmonella enterica* subs. *enterica*'daki serovarlar özel adları ile, diğer alt türlerdeki serovarlar alt tür sayısını gösteren Romen rakamları (II-VI) ve antijen formülü ile yazılır.

S. enterica ;

S. enterica subs. *enterica* (I),

S. enterica subs. *salamae* (II),

S. enterica subs. *arizonae* (IIIa),

S. enterica subs. *diarizonae* (IIIb),

S. enterica subs. *houtenae* (IV) ve

S. enterica subs. *indica* (VI) olmak üzere 6 alt türe ayrılır (5).

Salmonella enterica subs. *enterica* insanda ve sıcak kanlı hayvanlarda enfeksiyon oluşturan seovarların büyük çoğunluğunu ve A, B, C1, C2, D ve E somatik antijen gruplarındaki suşların çoğunu içerir. *Salmonella* serotiplerinin % 99'u *Salmonella enterica* türü içinde yer alır (5). Bu nedenle enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojinin ilgi alanına giren ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında karşılaşılan *Salmonella*'lar *Salmonella enterica* subspecies *enterica*'ya ait serotiplerdir (10).

Bu türler ve alt türler, farklı karakterlere göre ayırt edilebilir. *S. enterica* subsp. *enterica* tipik olarak, genellikle serovarin ilk izole edildiği coğrafi yerle ilgili bir isimle gösterilir. Serovar adı italik olmayan Roma harfleriyle ve ilk harf büyük yazılır. Diğer alt türlere ait olan serovarlara (*salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* ve *indicia*) ve *Salmonella bongori* , alt tür adından sonra antijenik formülleri ile belirtilir (14).

S. bongori (V), çoğunlukla soğukkanlı hayvanlarla ilişkilidir ve insan enfeksiyonları çok nadir olduğu için az çalışılmış 22 serotipten oluşur (6).

Tablo 2.1. Salmonella serotipleri (14)

Subgruplar	Numara	Serotipler
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>	I	1586
" " " <i>salamae</i>	II	522
" " " <i>arizonae</i>	IIIa	102
" " " <i>diarizonae</i>	IIIb	338
" " " <i>houtenae</i>	IV	76
" " " <i>indica</i>	VI	13
<i>S. bongori</i>		22

2.3. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikler

2.3.1. Morfoloji

Salmonella cinsi bakteriler Enterobacteriaceae ailesine ait, 2-3 µm boyunda, 0,4-0,6 µm eninde, fakültatif anaerobik, sporsuz, gram negatif çomaklardır (7). *S. gallinarum* ve *S. pullorum* hariç bu cinsin üyeleri genellikle peritriş flagella ile hareketlidir. Klinik izolatlarda diğer serovarlara ait hareketsiz suşlara da rastlanmıştır. Doğal ortamda biyofilm oluşturabilmekte ve 'Rdar' fenotipi olarak adlandırılan çok hücreli bir fenotip de gözlenebilmektedir. 'Rdar' fenotipi *Salmonella*'ya kurumaya ve sodyum hipoklorüre karşı direnç kazandırmaktadır (5).

2.3.2. Üreme Özellikleri

Salmonella dayanıklı bir patojendir. Değişken çevre koşullarında hayatta kalmayı başarabilmekte, 7-48°C gibi geniş bir sıcaklık aralığında, pH 4-8 arasında üreyebilmektedir. En iyi üreme ısısı 37 °C ve en iyi üreme pH'ı 7,4'tür. Fakültatif anaerob bakteriler olan *Salmonella*'lar diğer enterobakterilerden ayırt edilmeyen koloniler yaparak sıradan besiyerlerinde ürerler (5,10).

Salmonella dışkı örnekleri dışındaki klinik örneklerde, rutin kültür için kullanılan besi yerlerinde rahatlıkla üretilmektedir.

MacConkey agar ve deoksikolat agar gibi düşük seçici ortamlar ve *Salmonella-Shigella* (SS), ksiloz-lizin deoksikolat (XLD) veya Hektoen enterik agar (HEK) gibi orta seçici ortamlar, hem *Salmonella* hem de *Shigella*'yı taramak için yaygın olarak kullanılır. CHROMagar gibi seçici kromojenik besiyerleri, diğer seçici besiyerlerinden daha spesifiktir, doğrulama testi ihtiyacını ve tanımlamaya kadar geçen süreyi azaltır ve *Salmonella*'nın birincil izolasyonu ve olası tanımlaması için daha fazla kullanılır (7).

Bunun yanında GN buyyon ve selenit F besiyeri gibi zenginleştirici sıvı besiyerleri kullanılmaktadır. Bunlar gram pozitif bakterilerin üremesini baskılayan safra tuzları, deoksikolat veya selenit F içermektedirler. *Salmonella* izolatlarının diğer enterik patojenlerden ayrımı için laktoz fermentasyonunun negatif olması ve HEK, XLD ve SS agarlarda H₂S oluşumu özelliklerinden yararlanılmaktadır. *Salmonella* suşlarının yaklaşık %1'i laktoz pozitif olabilmekte ve ilk eleme için laktoz negatifliğine dayanan MacConkey agar gibi besiyerlerinde saptanamamaktadır (5).

Salmonella izolatları buyyonda homojen bulanıklık oluştururlar. Adi agarda 2-3 mm çapında, yuvarlak, hafif konveks, kenarları düzgün ve nemli görünümlü koloniler oluştururlar. Kanlı agarda koloniler düzgün, gri-şeffaf, nemli görünümlü ve 35 °C' de 12-16 saat inkübasyon sonunda bile görülebilirler. *Salmonella* suşları laktoza etki etmediklerinden Mac Conkey ve EMB agarda renksiz koloniler oluştururlar. XLD agarda lizin dekarboksilaz oluşturan fakat laktoz negatif olan

Salmonella kolonileri, ortasında siyahlık olan kırmızı kolonilerdir. HE agarda ise ortası siyah, yeşil koloniler yaparlar.

Kültürde üreme sonucu bakterinin biyokimyasal tanımlaması ve takiben uygun polivalan ve/veya monovalan antiserumlarla serogrup/serotip tayini için lam aglütinasyon testi yapılır. Kauffmann-White şeması üzerinden bakterinin O (somatik), Vi (kapsüler) ve H (flajel) antijenleri formülize edilir ve serogrup/serotip tayin edilir (15).

Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarının rapor verebilmesi için fenotipik bakteri tanımlaması ve O grup antiserumu ile *Salmonella* serogruplandırması yeterlidir. İleri düzeyde serotip tayini halk sağlığı sürveyansı kapsamında olup, izolatlar ulusal referans laboratuvara gönderilir (15).

2.3.3. Biyokimyasal Özellikler

Çoğu laktozu fermente etmez, yaklaşık % 1'i laktozu fermente edebilir ve bu nedenle, laktoz fermentasyonu için kolorimetrik teste dayalı olarak *Salmonella*'yı tanımlamak için yalnızca MacConkey agar veya diğer yarı-kesin besiyerleri kullanılırsa tespit edilemeyebilir.

Tablo 2.2. *Salmonella* izolatlarının genel biyokimyasal özellikleri (10)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">-<i>Salmonella</i> türleri oksidaz negatiftir.-Glukoz, maltoz, mannitol ve sorbitolden gaz ve asit oluşturarak fermentasyon yaparlar ancak Typhi ve Gallinarum serotipleri gaz oluşturmaz.-Sükroz, salisin ve adonitolü etkilemez.-İndol yapmaz, üreyi hidrolize etmez, fenilalanini deamine etmez.-Metil kırmızısı reaksiyonu pozitif ve Voges- Proskauer reaksiyonu negatiftir. |
|---|

- Genellikle TSİ agarda H₂S oluştururlar ve karbon kaynağı olarak sitratı kullanırlar.
- Lizin ve ornitini dekarboksile ederler.

Nadir de olsa bu ortak özellikleri taşımayan suşlar olabildiği için bu testler asla tek başlarına değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaz.

Salmonella serovarlarının çoğu, *S. Paratyphi A* ve *S. Choleraesuis* gibi birkaç serovar hariç, hidrojen sülfür üretir (16). *S. Typhi* diğer serovarlara benzemekle birlikte TSI’de gaz oluşturmaz, H₂S reaksiyonu görülmez, MIO agarda zayıf hareketli veya hareketsiz bulunur. Hem grup D hem Vi antiserumları ile aglütinasyon vermektedir (5).

S. Paratyphi A, H₂S, sitrat ve lizin dekarboksilaz negatif olmasıyla diğerlerinden ayrılır. *S. Paratyphi B* ve *C* ise diğer subgenera I üyelerine biyokimyasal olarak benzediklerinden serolojik olarak ayrılmaları gerekmektedir.

S. Choleraesuis, *Paratyphi C* ve *Typhisuis* aynı antijenik formüle sahip olduklarından ayrımları için biyokimyasal testler kullanılmaktadır. *S. Choleraesuis* diğer subgenus I serovarlarından sitrat, H₂S, dulsitol, arabinoz ve trehaloz negatifliği ile ayrılmaktadır. Aynı antijenik formüle sahip olup biyokimyasal olarak ayrılabilen başka serovarlar da bulunmaktadır.

S. Gallinarum biyotip *Gallinarum* veya *Pullorum* olarak tanımlanan suşlar, *Salmonella* grup D antiserumları ile aglütinasyon veren *Hafnia spp.* serovar *Pullorum* ile karışabilmektedir. Ayrılabilmesi için 25°C ’de VP testi önerilmektedir.

Salmonella tanımlanmasında, biyokimyasal tanının serolojik tanı ile doğrulanması gerekmektedir (5). *S. enterica* alt türleri ve biyokimyasal özellikleri tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. *S.enterica* alt türleri ve biyokimyasal özellikleri (14,17)

Subgruplar	Biyokimyasal Özellikler								
	Dulcitol	Jelatinaz	Sorbitol	Laktoz	KCN'de büyüme	L(+)-tartarat	Malonat	Galakturonat	Faj 01 ile lizis
<i>enterica</i>	+	-	+	-	-	+	-	-	+
<i>salamae</i>	+	+	+	-	-	-	+	+	+
<i>arizonae</i>	-	+	+	-	-	-	+	-	-
<i>diarizonae</i>	-	+	+	+	-	-	+	+	+
<i>houtenae</i>	-	+	+	-	+	-	-	+	-
<i>indica</i>	-/+	+	-	-/+	-	-	-	+	+

Tablo 2.3. *Salmonella* yı diğer Enterobacterales üyelerinden ayırt etmek ve *Salmonella* serotipleri Typhi ve Paratyphi A'yı tanımlamak için kullanılan fenotipik özellikler (4).

Test adı	Tifo Dışı <i>Salmonella</i> subspecies I	<i>Salmonella</i> Typhi serotip	<i>Salmonella</i> Paratyphi A serotip
TSI	Alt asit/üst alkali, gaz +	Alt asit/üst alkali	Alt asit/üst alkali, gaz +
TSI'de H ₂ S	Pozitif	Zayıf +	Negatif veya Zayıf +
İndol	-	-	-
Metil red	+	+	+
Voges Proskauer	-	-	-
Sitrat (Simmons)	+	-	-
Üre	-	-	-
Lizin dekarboksilaz	+	+	-
Arjinin dihidrolaz	+	d	(+)
Ornitin dekarboksilaz	+	-	+
Hareket	+	+	+
Mukat	+	-	-
Malonat	-	-	-
L(+) Tartrat	+	+	-
KCN'de üreme	-	-	-
Glikoz	Asit, gaz	Asit	Asit, gaz
Laktoz	-	-	-
Sükroz	-	-	-
Salisin	-	-	-
Dulcitol	Asit,gaz	-	Asit, gaz(2 günde)
İnositol	d	-	-
Sorbitol	Asit, gaz	Asit	Asit, gaz
Orto-nitrofenil-beta-D-galaktopiranozid	-	-	-
Galakturonat	-	-	-

Reaksiyonlar 37°C'de inkübasyon sonrası değerlendirilir.

+: ≥ %90 suş 2 gün içinde pozitifdir

(+):Değişken, ≥ 3 günde pozitif reaksiyon verir.

-: 7 gün içinde ≥ %90 suş negatifdir.

d: Farklı reaksiyonlar [+ , - , (+)] görülür.

2.4. Antijen Yapısı

Salmonella, Kauffman-White şemasına göre polisakkarit O (somatik) antijenlerine, Vi (kapsüler) antijenlerine ve H (flagellar) antijenlerine göre serogruplanır. Bu sınıflandırma, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS), flagella ve kapsüler polisakkarit üzerinde ifade edilen üç yüzey yapısı grubuna göredir (10).

2.4.1. Somatik O Antijeni;

Lipopolisakkarit yapısındaki hücre duvarının polisakkarit bölümündendir. O polisakkariti tüm enterobakterilerde ortak olan kor yapısına sahiptir ve bu kora eklenen karbonhidrat yan zincirleri O antijeninin özgünlüğünü belirler. Isıya ve alkole dayanıklı, formole dayanıksızdır. O antijenleri O grup antijenleri ve yardımcı O antijenleri olmak üzere 2'ye ayrılır. O grup antijenleri rfb gen bölgesi tarafından kodlanan ve tüm *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunan ve serotiplendirmenin esas belirleyicisi olan antijenlerdir. Yardımcı O antijenleri ise bakteriyofaj ya da plazmidler gibi ekstrakromozomal elemanlarca kodlanan belli serotiplerde bulunan ve serotiplendirim açısından çok da önemli olmayan antijenlerdir (5,10).

2.4.2. Hareket (H) Antijenleri;

Kirpik proteinleridir. Bunlar difazik farklılaşma özelliği taşır. Bu antijen yapılarına spesifik faz ve nonspesifik faz ya da 1. faz ve 2. faz adı verilir. Bazı *Salmonella* suşları monofaziktir. Serotipi tam olarak tanımlamak için her iki fazda da bulunan antijen faktörlerini belirlemek gerekir. Isıya ve alkole dayanıksız, formole dayanıklıdır. Faz-1 antijeni diğer enterik bakteriler ile homoloji gösterirken, Faz-2 antijenini kodlayan gen *Salmonella*-spesifik genom üzerinde yer alır. Bu iki antijenin ekspresyonu bir düzen içerisinde gerçekleşir. Asla her ikisi birden eksprese olmaz . Bununla birlikte S.Typhi, S. Enteritidis ve S. Berta gibi

bazı serotipler ve subspecies IIIa ve IV’de yer alan serotipler monofaziktir ve Faz 2 ekspresyonu bunlarda hiç görülmez (5,10).

2.4.3.Vi Antijeni;

Zarf antijenidir. N-asetil glukozamin uronik asitten oluşan bir polisakkarittir. Yüzey antijenidir ve O antijenlerini örttüğü için bakterinin O antijenlerine karşı hazırlanmış bağışıklık serumlarına aglutinasyon vermesini önler. Typhi’nin Vi antijeni *Citrobacter freundii*’nin Vi antijenine yapısal ve immunolojik olarak birebir benzemektedir.

Salmonella’larda antijenik formül 3 kısımdan oluşur: O antijeni, faz 1 H antijeni ve faz 2 H antijeni. Somatik O antijenleri rakamlarla gösterilir. Bir *Salmonella* suşu belirli O antijeni içermesine göre O serogruplarından birine yerleştirilir. O serogrupları A,B, C1, C2, C3, D1... gibi büyük harflerle gösterilir. Kirpik antijenleri ise a, b, c, d, e, n, x, z veya 1, 2, 3, 4, 5.. gibi gösterilir (5).

2.5. Epidemiyoloji

Salmonella’lar ve enfeksiyonları tüm dünyada yaygındır. *Salmonella* izolatlarının doğal yerleşim yeri gastrointestinal yol olduğu halde çevrede cansız ortamlarda uzun süre canlı kalabilirler. Hayvanlar ve insanların çevreye defekasyonu yoluyla uygun koşullar altında: suda haftalarca, toprakta yıllarca canlı kalabilirler. Salmonellozlu hastalar dışkı ve idrarıyla bol miktarda bakteri atarlar. Hastalar belirtiler geçtikten sonra ortalama 5 hafta salgılarıyla bakteriyi yayarlar. Olguların %90’ı belirtiler geçtikten 9 hafta sonra kültür negatif hale gelir (10).

Salmonelloz en çok 60 yaş üstü kişilerde ve bebeklerde sorun yaratmaktadır. 1996’dan 1999’a kadar FoodNet anket sonuçlarına ilişkin bir çalışmada, invaziv *Salmonella* enfeksiyonu insidansı 100.000 kişide 0.9 vaka ve en yüksek insidans bir yaşından küçük bebeklerde bulunmuştur (100.000 kişi başına 7.8 vaka). İnvaziv

salmonellozlu hastaların yüzde yetmiş biri hastaneye kaldırılmıştır ve yaklaşık yüzde 5'i ölümlle sonuçlanmıştır. Ölümünün çoğu, komorbid hastalıkları olan yaşlı hastalarda meydana gelmiştir (18).

Salmonella gastroenteriti ve besin zehirlenmelerindeki artışın yumurta kaynaklı olması ve sıklıkla Enteritidis PT4 ile gelişmesi üzerinde durulmaktadır (10). 1997'den beri bu faj tipinin insidansı azalmaya devam etti ve 2001'de S. enteritidis PT4, 1983'ten beri ilk kez tüm vakaların %50'sinden daha azını oluşturdu. Salmonelloz insidansındaki bu dramatik düşüşün nedeni, esas olarak kanatlı sürülerinin aşılmasına atfedilir. Aşı, S. enteritidis PT4'e dayanmaktadır ve çok yüksek oranda sürüler aşılmıştır (13).

Salmonella'ların kümes hayvanlarının yumurtalarına vertikal ve horizontal bulaştığı yönünde çok sayıda yayın vardır. Salgınlarda özellikle kontamine yumurtalar rol oynamaktadır (7).

Amerika Birleşik Devletleri'nde NTS türleri, her yıl tahminen 1,2 milyon gıda kaynaklı hastalık vakasına neden olmaktadır. Norovirüslerden sonra ikinci sıradadır. Tahmini hastaneye yatış oranı %2,7 ve ölüm oranı %0,5'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde NTS enfeksiyonunun insidans oranı son 20 yılda nispeten sabit kalmıştır ve büyük ölçüde S. Typhimurium ve S. Enteritidis etken olarak saptanmaktadır (7).

Küresel olarak, S. Typhimurium (%43.5) ve S. Enteritidis (%17.1) en yaygın *Salmonella* serotipleridir ve bölgeler arasında serotip dağılımında büyük farklılıklar gözlenirken, aynı bölge içindeki ülkeler arasında daha az fark vardır(7).Türkiyede 2011 yılı sonuna kadar izolasyonu bildirilmiş serotip sayısı 127'dir. Buserotiplerin 53'ünün insandan; 36'ının insan ve diğer kaynaklardan; 38'inin yalnızinsan dışı kaynaklardan izole edilen serotipler olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de 1970'lerde insanlardan izole edilen *Salmonella* suşlarının %90'ından fazlası S. Typhimurium'dur. Son yıllara kadar S. Typhimurium en yaygın serotip olma özelliğini korurken, son 10 yılda S. Enteritidis insidansının giderek arttığı ve en sık izole edilen serotip olduğu anlaşılmaktadır (10).

2.6. Bulaş

Tek rezervuarı insanlar olan *S. Typhi* ve *S. Paratyphi*'nin aksine, NTS birden fazla hayvan rezervuarından elde edilebilir.

2.6.1. Gıda Kaynaklı Enfeksiyon

NTS gastroenteritinin küresel yükünün yılda yaklaşık 94 milyon vaka (çoğunlukla gıda kaynaklı) olduğu ve 155.000 ölüme yol açtığı tahmin edilmektedir (2).

Gıda kaynaklı NTS enfeksiyonu, hayvan rezervuarlarıyla ve tarım ürünleriyle ilişkilidir. *Salmonella* salgınları en yaygın olarak kümes hayvanları ve yumurtalarla ilişkilendirilmiştir, ancak yumurta ile ilişkili *Salmonella* salgınlarının oranı zamanla azalmış ancak diğer birçok gıda ürünü enfeksiyon ve salgınlarda rol oynamıştır.

Kümes hayvanları, yumurta ve yumurta ürünleri, hem tavuk hem de yumurta tüketimi, NTS enfeksiyonu için risk faktörleridir (19). *Salmonella*, tavuklardan sağlam kabuklu yumurtalara transovarial olarak geçebilir (20). Böylece tek, bozulmamış, normal görünen yumurtalar enfeksiyonu bulaştırabilir. *S. Enteritidis* ile kontamine yumurtaların sıklığını tahmin etmek zordur çünkü oran, bir sürüdeki tavuklar arasındaki kolonizasyon düzeyine ve tavukta enfeksiyon kapma açısından yumurta üretiminin zamanlamasına bağlı olarak değişir (21). Ortalama olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde kontaminasyon sıklığı 20.000 yumurtada 1'dir (22).

Diğer gıdalar; NTS ayrıca et (kıyma ve köpek maması dahil), balık, süt, fındık ezmesi, baharatlar ve diğer yiyeceklerin yanı sıra kontamine su ile ilişkilendirilmiştir. 2010 ve 2014 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen *Salmonella* salgınları en yaygın olarak meyveler, tohumlu sebzeler, filizler ve sert kabuklu yemişler/tohumlarla ilişkilendirilmiştir, en büyük üç salgın yumurta, kümes hayvanları ve çiğ ton balığı ürünü kaynaklıydı (23).

Son birkaç yıldaki bazı önemli salgınlar arasında; salatalıkla ilişkili S. Newport ,fasulye filizi ile ilişkili S. Enteritidis, domuz eti ile ilişkili *Salmonella* Infantis ve kümes hayvanları ile ilişkili *Salmonella* Heidelberg sayılabilir. Bebeklerde, *Salmonella* enfeksiyonları, açılmış konsantre mama kutularının saklanması ve taşınmasıyla ilgili olarak, konsantre sıvı bebek formülü ile ilişkilendirilmiştir (24).

Bebeklerde yapılan vaka kontrol çalışmaları, emzirmenin bebeklik döneminde *Salmonella* enfeksiyonunun bulaşmasına karşı koruduğunu göstermiştir. Ek olarak önceden kontamine olmuş aletler (Ör: kesme tahtası gibi) ve yüzeyler nedeniyle kontamine olan yiyecekler enfeksiyon kaynağı olabilir. *Salmonella* inokulumunun %40-100'ü 30 dakika içinde ahşap veya plastik kesme tahtalarından üretilebilir ve *Salmonella* kuru yüzeylerde 24 saat kalabilir (25).

Hayvanlarla temas ; Gıda kaynaklı yola ek olarak, sürüngelemler ve amfibiler (örn. yılanlar, kertenkeleler, kaplumbağalar, iguanalar, kurbağalar) ile temastan, civcivler ve ördek yavruları gibi canlı kümes hayvanlarından, kedi ve köpeklerden, diğer evcil hayvanlardan (hamster, fare, sıçan ve kirpi) ve evcil hayvan mamalarından *Salmonella* bulaşabilir(24,26–31). Sürüngelemler ve amfibiler; 1996 ve 1997'de Amerika Birleşik Devletleri' ndeki beş eyalette yürütölen bir vaka kontrol çalışması, sürüngelemlerin ve amfibilerin tüm insan, laboratuvar onaylı sporadik *Salmonella* enfeksiyonlarının yüzde 6'sını ve 21 yaş altı bireylerdeki enfeksiyonların yüzde 21' ini oluşturduğunu bildirmiştir (32).

Amerika Birleşik Devletleri' nde CDC, beş yaşın altındaki çocukların ve bağışıklığı baskılanmış hastaların sürüngelemlerle temastan kaçınmasını önermektedir. Sürüngelemlere maruz kaldıktan sonra *Salmonella* enfeksiyonu riski, sürüngelemleri elledikten sonra elleri sabun ve suyla yıkayarak ve sürüngelemleri yiyecek hazırlama alanlarından uzak tutarak azaltılabilir. Canlı kümes hayvanları, halk tarafından nispeten az bilinen bir *Salmonella* enfeksiyonu kaynağıdır (27,28,33–35).

Kişiden kişiye bulaş; çok sayıda eyaleti içeren bir salgında bir hastanede yatan iki hastada ve hastalığın başlangıcından üç gün önce kanını almış bir

filebotomistte aynı *Salmonella* izolatları ile enfeksiyon olması, kişiden kişiye bulaşma olasılığını göstermiştir (36).

Ciddi seyirli hastalık riski: Gıda kaynaklı salmonelloz, diğer gıda kaynaklı enfeksiyonlardan daha ciddi seyirli olabilir. Bu, Danimarka’da gıda kaynaklı bakteriyel gastroenteritli 52.121 hastayı içeren bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada vakaların %18’ inde NTS’ye bağlı enfeksiyon bulunmuş ve %14’ ü mikrobiyolojik tanıdan sonraki 90 gün içinde hastaneye kaldırılmıştır. Diğer bakteriyel gastroenterit etkenleri ile karşılaştırıldığında, NTS enfeksiyonu olan hastalarda invaziv hastalık riski altı kattan fazlaydı (37). Benzer şekilde, 1998 ve 2008 yılları arasında CDC’ ye bildirilen gıda kaynaklı salgınlarla ilgili bir ankette, *Salmonella* kaynaklı salgınlar, diğer gıda kaynaklı patojenlerden daha fazla hastaneye yatış ve ölümle sonuçlanmıştır (38).

Antimikrobiyal direnç ayrıca daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. 2006’dan 2008’e kadar Amerika Birleşik Devletleri’ nde toplanan 875 NTS izolatına ilişkin verilerin analizi, dirençli organizmaları olan hastaların, duyarlı izolatlara sahip olanlara kıyasla kan dolaşımı enfeksiyonları ve hastaneye yatış olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (39).

2.7. Bakteriyemi Sıklığı ve Risk Faktörleri

NTS ile enterik enfeksiyonların yaklaşık yüzde 1’i bakteriyemi ile sonuçlanır, ancak çoğu primer enterik enfeksiyona mikrobiyolojik olarak tanı konmadığından gerçek bakteriyemi oranı bilinmemektedir. 35 çalışmaya içeren invaziv NTS enfeksiyonlarının küresel insidansını araştıran sistematik bir derlemede, 2017’de tahmini 535.000 vaka (dünya çapında 100.000 kişi başına 7.5 vaka) bulunuyordu. En büyük yük, küresel olarak tüm vakaların yüzde 79’ unu oluşturan Sahra altı Afrika’daydı (40). Bir sistematik incelemeye göre, ülkeye bağlı olarak Sahra altı Afrika’da toplum kökenli bakteriyemi vakalarının yüzde 8 ila 39’ una NTS neden olmaktadır (41).

Bir dizi konak risk faktörü, Nontifoidal *Salmonella* bakteriyemisine yatkınlık oluşturur. Bunlar;

Tablo 2.5. NTS bakteriyemisi için konak risk faktörleri (42–45).

- İleri yaş
- Malignite, romatolojik hastalık, immünomodülatör ilaç kullanımı, transplantasyon, HIV enfeksiyonu ve konjenital immün defektler dahil olmak üzere immünosupresif durumlar
- Kronik karaciğer hastalığı
- Hemoglobinopatiler (özellikle Orak Hücre Hastalığı)
- Sıtma
- Şistozomiyaz
- Kronik granülomatöz hastalık

Gastrointestinal sistemin değişmesi (örneğin, yaygın PPI kullanımı ile gastrik asidin baskılanması, yetersiz beslenme, yakın zamanda antibiyotik kullanımı veya rotavirüs enfeksiyonu ile) diğer gıda ile bulaşan enfeksiyonlarda olduğu gibi *Salmonella*'ların da üreme ihtimalini arttıran bir konak faktörüdür (46).

Konak risk faktörlerinin önemi, hastaların yüzde 90'ından fazlasının altta yatan bir tıbbi hastalığa sahip olduğu NTS bakteriyemisi olan 55 Malezyalı yetişkinden oluşan bir çalışmada gösterilmiştir; Yüzde 65'inde şiddetli immünsüpresyon, en yaygın olarak HIV enfeksiyonu veya malignite bulunuyordu (47). Küresel invaziv NTS vakalarının sistematik bir incelemesinde, 2017'de vakaların yüzde 8'inde HIV pozitifliği (48). Sahra altı Afrika'da NTS bakteriyemisi en sık HIV hastalarında, bebeklerde ve sıtma, anemi ve yetersiz beslenmesi olan küçük çocuklarda görülür (49). Bununla birlikte, kaynak açısından zengin ülkelerde NTS bakteriyemisi olan çocuklar arasında, vakaların çoğunda gastroenterit vardır, altta yatan bir komorbid hastalığı yoktur ve sorunsuz bir şekilde iyileşir (46,50,51).

Serotipe göre risk; *Salmonella* enteritidis ve *Salmonella* Typhimurium, genel olarak en yaygın izole edilen patojenik serotipler ve invaziv nontifoidal *Salmonella* enfeksiyonlarının en yaygın nedenleri olsa da, diğer serotipler invaziv hastalığa daha fazla neden olur (52) Bunlar *Salmonella* Dublin, Choleraesuis, Virchow, Infantis, Newport ve Heidelberg'dir (53,54). Ek olarak, antibiyotiğe dirençli *S. Typhimurium* suşları, bakteriyemi riskinde iki ila üç kat artış ile ilişkilidir (39,55).

2.8. Patogenez

Salmonella enfeksiyonları, kontamine yiyecek veya sudaki bakterilerin yutulmasıyla başlar. Sağlıklı insan gönüllülere laboratuvar *Salmonella* suşlarının uygulanmasını içeren çalışmalarda, hastalık oluşturmak için gereken medyan doz yaklaşık 10^6 bakteridir (7).

Salmonella'lar mide asidine ($\text{pH} < 1.5$) duyarlıdır fakat gıdalarla alındığında bu etkiden korunabilirler. Diğer yandan mide asiditesinde bozukluk olduğu durumlarda (aklorhidri, gastrektomi, antiasid kullanımı gibi) bu engeli kolayca aşarlar. Geçirilmiş *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, gastrik asiditeyi düşürmesi nedeniyle *Salmonella* enfeksiyonu için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. *Salmonella* enfeksiyonlarında konağın hücresel bağışıklığının rolü çok iyi bilinmez. Ancak hücresel bağışıklık sisteminin bozukluğu (Lösemi, Lenfoma, HIV) veya retiküloendotelial hücre fonksiyonu bozukluğu (Orak Hücreli Anemi, Bartonelloz, Malaria gibi) durumlarda bakteriyemi ve invaziv hastalık riski artmaktadır. Diğer yandan bebeklerde ve yaşlılarda hem *Salmonella* enfeksiyonları hem de bakteriyemi daha sık görülmektedir (10).

Salmonella, antimikrobiyal peptitler, safra tuzları ve IgA dahil olmak üzere bağırsak lümenine salgılanan konakçı antimikrobiyal faktörlerden kaçınmalı ve bağırsak epitel hücreleriyle karşılaşmadan önce koruyucu bir mukus bariyerini geçmelidir. Daha sonra enterositlere ve M hücrelerine ulaşır.

M hücreleri Peyer plakları hizasında, yüzeyde bulunan özelleşmiş epitel hücreleridir. İntraepitelyal cep içerirler, bu cepte makrofaj ve lenfositler vardır. M hücreleri *Salmonella*'ların ilk hedefidir (7,10).

Salmonella'lar, normalde fagositoz görevi olmayan intestinal epitel hücrelerini uyararak bu hücrelerin içine girer. Bu olaya bakteri aracılı endositoz denmektedir. Morfolojik olarak farklı bir süreçle bağırsak epitel hücrelerini istila etmektedir.

M hücrelerine girişi kontrol eden genlerin çoğu, *Salmonella* patojeniteadası-1 (SPI-1) üzerinde bulunur ve bakteriden konak hücre sitozolüne proteinlerin aktarılmasından sorumlu bir tip III salgılama sistemini kodlar. SPI-1, SopE, SipA, SipC ve SptP üzerindeki genler tarafından kodlanan dört protein, bu şekilde konakçı hücreye enjekte edilir ve bir kez içeri girdikten sonra hücre iskeleti yeniden düzenlemelerini, membran kabarmasını ve nihayetinde bakteriyel içselleştirmeyi başlatır (13).

Salmonella'lar mukoza engelini geçtikten sonra, Peyer plaklarındaki ve submukozadaki lenfoid dokuda bulunan makrofaj ve lenfositlerle karşılaşır. Bu makrofajlar tarafından fagosit edilen *S. typhi* hücre içinde yaşama ve çoğalma yeteneğindedir. Bu özellik tifo patogeneğinde rol oynayan en önemli mekanizmalardan biridir. Ayrıca bakteri lipopolisakkariti, fagosit edildiği makrofajda, caspase-1 aracılığı ile apoptozu da indüklemektedir (10).

Makrofaj içine girdikten sonra, *Salmonella* bir fagozom veya *Salmonella* içeren vakuol (SCV) içinde kalır. SpiC gibi SPI-2 üzerindeki genler tarafından kodlanan proteinler, SCV'nin konakçı hücre lizozomlarının ve endozomlarının mikrobiyosidal içerikleri ile füzyonunu inhibe eder. *Salmonella*, SCV'nin asidik ortamını algılar ve konakçı hücreler içinde replikasyon için hücre içi ortama *Salmonella* adaptasyonu için gerekli çeşitli düzenleyici proteinleri aktive eder. Bunların en iyi çalışılanı PhoP/PhoQ iki bileşenli düzenleyici sistemidir. PhoP/PhoQ sistemi hücre içi ortamı algılar ve bazıları makrofajlar içinde hayatta kalmak için gerekli olan 200'den fazla genin transkripsiyonunu düzenler (7).

S. Typhi ayrıca n6trofiller tarafından fagositoza direnç ve kompleman tarafından 6ld6rme sağlayan bir polisakkarit yapı olan Vi kaps6l6n6n sentezi yoluyla y6zeyini değiştirir, LPS'nin tanınmasını azaltır ve insan makrofajlarında hayatta kalmayı destekler.

Salmonella'rının h6cre içi hayatta kalması için başka bir strateji de, spesifik mekanizmalar yoluyla b6y6mesini yavaşlatmasıdır. Daha yavaş b6y6yen suşlar, b6y6menin yavaşlamasının bir sonucu olarak antimikrobiyalere karşı daha fazla dirence sahip oldukları için “kalıcı” olarak adlandırılır. Bu kalıcılar mutasyonlara sahip değildir, ancak transfer RNA molek6llerinin asetilasyonu ile protein translasyonunu engelleyebilen toksin-antitoksin mod6llerinin kullanılması sonucu b6y6meyen bir duruma geçerler.

Makrofajlar içerisinde mezenterik lenf nodlarına gelen bakteriler çoğalmalarına devam eder ve torasik duktus yoluyla kan dolaşımına karışırlar. Bu ilk bakteriyemide kan dolaşımına katılan bakteri sayısı azdır. Karaciğer, dalak, kemik iliği makrofajları tarafından temizlenir ve bu h6crelerin içinde de çoğalmaya devam ederler. H6cre içinde yeterli sayıya ulaştıktan sonra bakteriler kan dolaşımına karışır. İkinci bakteriyemi klinik belirtilerin başlamasıyla aynı d6neme denk gelir. Kan dolaşımına geçen tifo basilleri v6cudun t6m organ ve dokularına yayılır. Bunun sonucunda klinik belirtiler ortaya çıkar. Bakterinin yayıldığı dokularda esas yapıyı enfekte makrofajlar, monon6kleer l6kositlerin birikmesinden oluşan “tifo nod6l6” denilen patolojik lezyonlar oluşturur. Diğer dokularda bu lezyonların etkisiyle kılcal damarların okl6zyonu ile gran6lomat6z lezyonlarda nekroz geleişir. Terminal ileumdaki Peyer plaklarında nekroz ve 6lserasyon sonucu kılcallarda harabiyet nedeniyle kanamalar g6r6lebilir. Lezyonlar çoğu kez mukoza ve submukozaya sınırlı olmakla birlikte bazen musk6ler tabaka ve serozada penetrasyon ve intestinal perforasyona yol açabilir. İkinci bakteriyemi sırasında tifo basili safra kesesine de ulaşır. Safra kesesi tutulumu çoğu kez belirtisizdir. Safra ile barsağa milyonlarca basil atılır. Bu basiller ince barsağın tekrar enfeksiyonuna yol açar. Hastalığın ikinci 66nc6 haftasında dışkıda tifo basilinin kolaylıkla 6retilmesi bu mekanizma ile açıklanabilir. İkinci kez Peyer plaklarına gelen bakteriler g6l6

bir enflamatuvar yanıtı yol açarlar. Bu olay nekroz, ülserasyon, hemoraji ve perforasyonu kolaylaştırır (10).

2.9. Konak Yanıtı ve İmmünite

Farelerde yapılan çalışmalar konak dokuda *S. Typhimurium* replikasyonunun ilk kontrolünün makrofajların aktivasyonunu gerektirdiğini göstermektedir. Hem farelerde hem de insanlarda, makrofaj aktivasyonu ve *Salmonella*'nın etkin şekilde öldürülmesi, IFN γ , IL-12 ve TNF- α üretimi ile ilişkilidir.

Bu moleküllerin genlerinde hedeflenen bozulmalara sahip fareler, enfeksiyona karşı oldukça hassastır. TNF antagonistleri ile tedavi edilen romatoid artrit hastalarında ciddi ve ölümcül sepsisler gelişmiştir. Ek olarak, IFN γ ve IL-12 reseptör genlerinde mutasyona sahip insanlar, NTS serotipleriyle ciddi enfeksiyonlar geliştirir (7).

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, ilk *Salmonella* replikasyonunu baskılayabilse de, enfeksiyonun nihai temizlenmesi ve yeniden mücadeleye karşı bağışıklığın, Th1 tipi CD4 T-hücresi tepkisi ve B hücreleri tarafından spesifik antikorların üretilmesini gerektirir.

İnsanlarda *Salmonella* enfeksiyonunu kontrol etmede hücresel bağışıklığın önemi, HIV enfeksiyonu, lenfoproliferatif hastalıkları veya nakil sonrası bağışıklık baskılanması olan bireylerin aşırı duyarlılığı ile ortaya çıkar.

Salmonella ile enfekte olmuş konakçı hücrelere karşı sitolitik aktiviteye sahip CD8 T hücreleri de enfekte olmuş farelerde mevcuttur, ancak bu aktivitenin bağışıklıktaki önemi belirsizliğini koruyor. Vi polisakkarit, LPS O antijeni ve flagellaya karşı antikorlar daha önce aşılınmış veya enfekte olmuş kişilerde mevcut olmasına rağmen, insanlarda *Salmonella* enfeksiyonuna karşı koruyucu bağışıklık tepkilerinin antijen özgüllüğü hakkında çok az şey bilinmektedir (7).

2.10. Klinik

Spesifik *Salmonella* serotipleri çoğunlukla gastroenterit, enterik ateş, bakteriyemi, vasküler enfeksiyon, lokalize enfeksiyonlar ve kronik taşıyıcılık durumu gibi karakteristik klinik sendromlara yol açar. Vaka ölüm oranları ve hastaneye yatış oranları serotipe göre büyük ölçüde farklılık gösterir.

Salmonella Typhi ve *Salmonella* Paratyphi A ve B, insanlarda hastalık oluşturan patojenlerdir. *Salmonella* Paratyphi C hayvanlar ve insanlar için patojeniktir. *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi klinik olarak tifoid *Salmonella* suşları olarak sınıflandırılır. Bu ayrım, bu suşları diğer tüm patojenik *S. enterica* serotiplerinden ayırır.

Tifoidal olmayan Salmonellalar genellikle NTS olarak kısaltılır. Tifoidal suşlar tüm insan konaklarda enterik ateşe neden olurken, NTS suşları klasik olarak insan konaklarda inflamatuvar ishal ile ilişkilidir veya küçük çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde yetersiz beslenme, HIV ve sıtma ile birlikte invaziv hastalığa neden olur. Ancak, tifo ve NTS arasındaki klinik ayrım mutlak değildir. NTS, tifoid suşların neden olduğu sistemik hastalığı taklit edebilen uzun süreli bakteriyemi (piyojenik odaklar olsun veya olmasın) içeren invaziv enfeksiyona neden olabilir. Konak faktörleri invaziv NTS enfeksiyonuna duyarlılığı etkilese de, invaziv enfeksiyon olasılığı aynı zamanda hastalığın özelliklerine de bağlıdır (7,10).

2.10.1. Gastroenterit

NTS, çoğu zaman, diğer birçok enterik bakteriyel patojenin neden olduğu gastroenteritler ile ayırt edilemeyen, kendi kendini sınırlayan akut gastroenterit tablosu ile sonuçlanır. Tipik olarak, kontamine yiyecek veya suyun yutulmasından sonraki 6 ila 48 saat içinde mide bulantısı, kusma ile başlar, baş ağrısı, miyalji eşlik eder. Kısa süre sonra kramp tarzında karın ağrısı ve ishal başlar. Özellikle göbek

çevresinde ve sağ alt kadranda ağrı olur. Dışkılamanın sıklığı ve niteliği, diyarenin süresi değişkenlik gösterir. Günde birkaç kez olan yumuşak kıvamlı dışkılamadan, su gibi, koleraya benzer dışkılamaya kadar değişebilir. Bazı olgularda dizanteriye benzer şekilde kanlı mukuslu ishal, tenezm görülebilir. Bazen apandisit ve inflamatuvar bağırsak hastalığının bağırsak değişikliklerini taklit edebilir veya nadiren toksik megakolona neden olabilir. Olguların büyük bir kısmında üşüme titreme, ateş görülür. İshal 3-7 günde geriler. Dışkının mikroskopik incelemesi nötrofilleri ve daha az sıklıkla kırmızı kan hücrelerini gösterir.

Salmonella gastroenteriti sırasında %1-4 oranında geçici bakteriyemi olur. Özellikle bebeklerde ve yaşlılarda aşırı sıvı kaybı durumunda hipovolemik şok gelişebilir. *Salmonella*'lara bağlı akut enterokolit çocuklarda, yaşlılarda, aklorhidrisi olanlarda, gastrektomi geçirmiş olanlarda, orak hücreli anemisi olanlarda, HIV'li kişilerde, kök hücre nakli olan veya biyolojik ajan kullanımı olanlarda daha ağır seyreder.

Gastroenteritin gerilemesinden sonra, NTS'nin dışkıda ortalama taşıma süresi yetişkinlerde 4 ila 5 hafta ve çocuklarda 7 haftadır. Daha uzun dışkı taşıma süresi, *S. Typhimurium* suşlarında rastgele tek nükleotid mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Antimikrobiyal tedavi, taşıma süresini uzatabilir.

NTS gastroenteritli hastaların %8 kadarında bakteriyemi gelişir; bunların %5 ila %10'unda lokalize enfeksiyonlar gelişir. Bakteriyemi ve metastatik enfeksiyon, Choleraesuis, Dublin, Enteritidis, Heidelberg, Poona ve Schwarzen serotipleri olan kişilerde ve bebeklerde, yaşlılarda ve komorbiditesi olanlarda daha yaygındır (7,10).

2.10.2. Enterik Ateş

Tifo ve paratifoları kapsayan bir terimdir. *S.typhi*'nin etken olduğu enterik ateşe tifo denir. *S. paratyphi A, B* ve *C* başta olmak üzere diğer *Salmonella*'lara

bağlı olarak gelişen enterik ateşe paratifo denir. Paratifo sıklıkla *S. paratyphi A* ile oluşur ve seyahat ilişkili hastalıklar arasında sınıflandırılmaktadır.

Enterik ateşin klinik belirtileri spesifik değildir. Ateş, klinik olarak belirgin vakaların büyük çoğunluğunda bildirilir ve baş ağrısı, öksürük, mide bulantısı, kusma, kabızlık ve ishal dahil olmak üzere birçok başka semptom eşlik eder. Kanama, perforasyon, ensefalopati, lokalize enfeksiyonlar paratifoda da görülebilir. Enterik ateş komplikasyonlarının genellikle hastalığın seyrinde, genellikle 2 haftalık ateşten sonra ortaya çıktığı düşünülür. Kronik taşıyıcılık gelişebilir (7).

Şiddetli enterik ateşi olan hastanede yatan hastaların %10 kadarında barsak kanaması görülür ve genellikle kendi kendini sınırlar. Enterik ateşin hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyonu olan bağırsak perforasyonu, hastanede yatan hastaların %3 kadarında görülür. Bu komplikasyonlar doğrudan *Salmonella*'nın ince bağırsaklardaki Peyer yamalarına invazyonundan kaynaklanır. Vietnam'dan enterik ateşten kaynaklanan bağırsak perforasyonu olan bir dizi hasta, bazı vakalar ilk hafta içinde ortaya çıkmasına rağmen, perforasyondan önceki medyan hastalık süresinin ateşin başlangıcından itibaren 9 gün olduğunu göstermiştir.

Enterik ateş sırasında ensefalopati, ensefalomiyelit, transvers miyelit, menenjit, ataksi ve Guillain-Barré sendromuna kadar değişen çeşitli nöropsikiyatrik belirtilerin de görüldüğü bildirilmektedir. Şiddetli ensefalopati vakalarında bile, serebral omurilik sıvısının mikrobiyolojik değerlendirmesi genellikle net değildir. Pleositoz genellikle 35 hücre/ μ L'den daha azdır.

Enterik ateş disemine bakteriyel enfeksiyondur, ancak enterik ateş sırasında piyogenik apse oluşumu nadirdir. Ancak *Salmonella paratyphi C*'nin diğer tifo suşlarından daha fazla apse ve fokal enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu durum, osteomiyelit, eklem enfeksiyonu, apse oluşumu ve endovasküler enfeksiyonun daha sık meydana geldiği invaziv tifoidal olmayan salmonelloz sırasında meydana gelenlerle çelişmektedir. Nadir olmasına rağmen, tifo sırasında piyogenik komplikasyonlar tanımlanmıştır ve bunlar arasında

ampiyem, osteomyelit, kas apsesi (özellikle psoas dahil), endovasküler enfeksiyonlar ve endokardit sayılabilir.

Relaps vakaların %10-20'sinde gözlenebilir. Olguların ateşsiz geçirdikleri on günlük bir periyodu takiben ateş ve halsizlikle beraber klinik belirti ve bulguların geri döndüğü bir klinik tablodur. Relapsların seyri sıklıkla primer klinik tabloya göre kısa ve hafif iken bazı olgularda daha uzun süren ve komplikasyonların da eşlik ettiği ağır bir tablo gözlenebilir (5,7).

2.10.2.1. Tifo'da Klinik Belirti ve Bulgular

Tifonun inkübasyon süresi ortalama 10-14 gündür. Alınan bakteri miktarı arttıkça inkübasyon süresi kısalmaktadır. Bu süre 3-5 gün ile 3 hafta arasında değişkenlik göstermektedir (56). Klinik hastadan hastaya farklılık gösterir. Hafif belirtilerle, akşamdan akşama 37,5-38°C ateşle kendini gösteren influenzaya benzer şekilde kendini gösterebileceği gibi bazen fulminan seyredebilir. Tipik bir tifo seyrinde hastalığın süresi ortalama dört haftadır.

Tifo prodromlu bir hastalıktır. Hafif kırıklık, iştahsızlık ve ürpermelerle başlar. Akşamları baş ağrıları olur. Bu durum ilerler. Üşüme dikkat çeker. Ateş 37-37,5 °C bulunur. Sabahları düşer akşam tekrar yükselir. Bu şekilde invazyon dönemi başlar (56). Birinci hafta sonunda her gün 1-2°C yükselen vücut ısısı 39-40°C'yi bulur. Frontal bölgede künt ve sürekli olan baş ağrısı ateşe eşlik eder. Hastaların üçte ikisinde nonproduktif öksürük görülür. Akciğerde dinlemekle ronküsler bazı hastalarda yaş raller duyulur. %10'unda burun kanaması olur. Karın ağrısı görülür. Palpasyonla hassasiyet mevcuttur. Deri sıcak ve kurudur. Terleme olmaz. Bu haftada kabızlık mevcuttur. Bu döneme invazyon efervesens dönem denir. İkinci hafta tüm belirtiler şiddetlenir. Ateş 40-41 °C'ye çıkar, kontinyu hal alır. Karın üst kısmında ve göğüste 2-5 mm çapında basmakla solan makülopapüller, rozeol (taş roze) denilen döküntüler ortaya çıkar. Sayıları 20'yi geçmez. Rozeoller derinin kapiller endotelinde *S.typhi*'ye bağlı infiltrasyonlardır. Bu döküntülerden yapılan kültürde tifo basilini üretmek mümkündür. Rozeoller 2-3 günde kaybolur. Hepatosplenomegali saptanabilir. Aşırı halsizlik bilinçte

küntleşme, deliryum görülebilir. Abdominal distansiyon artar, bu haftada ishal yakınması kabızlığa göre daha fazladır. Sağ alt kadranda palpasyonla parmakların altında hava ile sıvının yer değiştirmesi hissi alınır. Bu bulguya garguyman denir. Bu döneme “fastigium” veya “st. acmis” denir. Birinci hafta nabız ateşe uygun biçimde hızlanırken ikinci üçüncü haftalarda nabız sayısı ateşe göre düşük kalır. Buna relatif bradikardi veya diskordans denir. Nabız yumuşak ve çift vuruşludur(dikrot nabız) Bilinç bulanıktır. Apatik görünüm vardır.

Hastalığın üçüncü haftasında belirtiler daha da şiddetlenir. Yüksek ateş ve toksemi gelişir. Sansorium bozuklukları, somnolans, deliryum artmıştır. 16-17. Günden sonra ateşte sabahları düşme eğilimi görülür. Nabızdaki diskordans daha da derinleşmiştir. Yüz rengi soluk, pupillalar genişlemiş, göz refleksleri yavaştır. Ağız mukozası ve dil kurudur, paslıdır. Üçüncü hafta sonunda barsak kanaması, delinme peritoniti, bronkopnömoni ölüm nedenlerinin başında gelir (56).

Dördüncü hafta hastalığın rezolüsyon dönemidir. Tifoda defervesans lizis ile olur. Nadiren krizle birdenbire düşen ateşe rastlanabilir. Ateş trasesi tifo için tipiktir. Buna *Amfibol* adı verilir. Komplikasyon görülmezse üçüncü haftadan sonra ateş düşmeye başlar, dördüncü hafta sonuna doğru vücut ısısı normale döner. Bu dönem rezolüsyon-defervesans dönemidir.. Beşinci hafta nekahat dönemidir (10).

2.10.3..Bakteriyemi

Kan kültüründe *Salmonella*’ların herhangi bir serotipinin üremesi ile karakterize, gastroenterit ve enterik ateş bulunmaksızın uzun süren ateş ile seyreden tablo *Salmonella* bakteriyemisi olarak adlandırılır. Bakteriyemi tablosundan en fazla sorumlu tutulan serotip *S. Typhimurium*’dur. *S. Choleraesuis* de son derece invaziv özelliği ile kandan sık izole edilen etkenler arasında yer alır. Bakteriyemi sırasında kandaki *Salmonella*’lar değişik doku ve organlara giderek buraları invaze edebilir. Bu tür invazyonlardan sıklıkla *S. Typhimurium*, takiben *S. Choleraesuis* ve *S. Enteritidis* sorumludur (5).

2.10.4. Salmonelloz ve HIV İnfeksiyonu

HIV ile enfekte hastalar arasında, NTS bakteriyemisi, özellikle Afrika'da, düşük CD4 lenfosit sayıları ve daha yüksek metastatik komplikasyon, tekrarlayan bakteriyemi ve antimikrobiyal tedaviye rağmen ölüm riski ile ilişkilidir. Tekrarlayan NTS bakteriyemisi, hücre aracılı immünitinin bozulması ve proinflatuar sitokin salınımının düzensizliği nedeniyle birincil enfeksiyonun eksik temizlenmesinden kaynaklanan AIDS tanımlayıcı bir hastalıktır.

ART kullanımının artması ile birlikte NTS bakteriyemi insidansında anlamlı azalma görülmüştür. Bu durum ART' nin virolojik baskılama ve immün yeniden yapılanma üzerindeki etkisinden, bazı antiretrovirallerin *Salmonella* spp. üzerindeki doğrudan bakterisidal aktivitesinden ve trimetoprim-sülfametoksazolün (TMP-SMX) profilaktik kullanımından kaynaklanmaktadır (7).

Yetişkin ve ergen kılavuzları, invaziv kan dolaşımı enfeksiyonunun varlığına bakılmaksızın, enterik *Salmonella* enfeksiyonu olan tüm HIV ile enfekte hastalara tedavi verilmesi önerisini güçlendirmek için yakın zamanda güncellenmiştir, ancak ilişkili diyare olmaksızın iNTS hastalığı için özel bir öneri yoktur. Önerilen tedavi, birinci basamak tedavi olarak siprofloksasin ve alternatif olarak levofloksasin, moksifloksasin, kotrimoksazol veya genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler seftriakson veya sefotaksimdir. Yalnızca diyare için önerilen tedavi süresi 7-14 gün, invaziv hastalık için 14 gün ve CD4<200 hücre/mm³ olan veya şiddetli ishali olan hastalar için 2-6 haftadır (57).

2.10.5. Kronik Taşıyıcılık

Kronik taşıyıcılık durumu, *Salmonella*'nın akut enfeksiyondan sonra 12 aydan fazla dışkı veya idrarda kalması olarak tanımlanır. NTS enfeksiyonu olan yetişkinlerin %0,2 ila %0,6'sı, altta yatan konak immünosupresyon ile ilişkili olarak kronik taşıyıcılık geliştirir. Buna karşılık, tifoid ateşi olan tedavi edilmemiş hastaların %10 kadarında 3 aya kadar dışkıda *S. Typhi* saptanır ve %1 ila %4'ünde

özellikle biliyer anormallikler ve safra taşı biyofilm oluşumu ile ilişkili kronik taşıyıcılık gelişir (7).

2.11. Tanı

Enterik ateşin laboratuvar tanısı genellikle zordur çünkü enterik ateş için mevcut tanı testleri optimal bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.

Bu nedenle enterik ateş şüphesi olan hastaların ampirik antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmesi çoğu zaman uygundur. Ateşi olan herhangi bir kişide, özellikle 3 günden uzun süren ateşi olan ve son 1 ila 6 hafta içinde enterik ateşin endemik olduğu bir bölgeye maruz kalanlarda enterik ateş tanısı düşünülmelidir (7).

2.11.1. Kültüre Dayalı Tanı

Enterik ateşin olası tanısı, antimikrobiyal tedaviye başlamak ve devam etmek için yeterli gerekçe olsa da, enterik ateşin kesin teşhisi, hastanın kan, kemik iliği, dışkı, idrar veya diğer klinik örneklerinden tifoidal bir *S. enterica* serotipinin (*Salmonella* Typhi veya *Salmonella* Paratyphi A, B ve C) izole edilmesiyle konur.

Kan kültürü, yeterli mikrobiyolojik olanakların bulunduğu durumlarda en yaygın tanı yöntemidir. Kan kültürünün duyarlılığı yaklaşık %40 ila %80 arasında değişmektedir ve yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ortalama duyarlılığın %61 olduğu tahmin edilmektedir.

Kan kültürlerinden daha az duyarlı olmasına rağmen, dışkı kültürleri enterik ateşi olan çocukların %50'sinden fazlasında ve yetişkinlerin %30'unda pozitif ve tek başına kan kültürlerine göre tanısal verimi yaklaşık %5 artırır (7).

2.11.2. Serolojik Testler

Widal testi, *Salmonella* Typhi'nin O ve H antijenlerine karşı aglütinasyon yapan antikorları tespit eder. Çoğu serolojik testte olduğu gibi, yanlış-negatif Widal test sonucu hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkabilir ve yanlış-pozitif Widal test sonucu, geçmişteki enfeksiyon veya çapraz reaktif antijenlere veya aşılara önceden maruz kalınmasından kaynaklanabilir Pozitif bir Widal test sonucunu belirtmek için aglütine edici antikorların cutoff dilüsyonunu tanımlayan evrensel standartlar yoktur. Testin çok düşük özgüllüğü (%50-70) ve önceki enfeksiyon veya aşılamaadan aktif ayırt edilememesi, testin nadiren kullanılması gerektiği anlamına gelir.

Enterik ateş için başka hızlı serolojik testler geliştirilmiştir. Bunlar IDL Tubex ve Typhidot'tur.IDL Tubex testi (IDL Biotech AB, Bromma, İsveç), O:9 antijenine (*Salmonella* Typhi LPS'nin ana antijenik belirleyicisi) karşı immünoglobulin M antikorlarını saptayan hızlı bir immünokromatografik testtir.

Bu yaklaşımın bir avantajı, *S. enterica* O polisakaritini hedef alan T hücrelerinden bağımsız IgM yanıtlarının hastalığın klinik seyrinin başlarında gelişmesidir. Çalışmalar, IDL Tubex'in duyarlılığının yaklaşık olarak %70 ila %80 olduğunu ve özgüllüğünün %80 ila %90 arasında olduğunu ileri sürmüştür.

Salmonella Typhi'nin 50 kDa'lık bir dış membran protein antijenine hem IgM hem de IgG'yi saptayan Typhidot tahlili (Malezya Biyodiagnostik Araştırma, Bangi, Malezya) de benzer performans özelliklerine sahiptir (7).

2.12. Tedavi

Salmonella gastroenteritlerinde enfeksiyon barsakta sınırlı kaldığı sürece tedaviye gerek yoktur. Bu durumda enfeksiyon 5-7 gün içinde kendini sınırlar ve kendiliğinden geriler. Bu olgulara destek tedavi verilmesi yeterlidir. Erişkin olgularda invaziv hastalık bulgularının olması, ateşin 5 günden uzun sürmesi ile

ileri yaş, bağışıklık yetmezliği olması yada bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanması, hipoklorhidri, inflamatuvar barsak hastalığı, kalp hastalığı, diyabet, böbrek hastalığı, kollajen doku ve vasküler hastalığı olan risk altındaki hastalarda antibiyotik tedavisi verilir. Yenidoğanlarda da invazyonu önlemek amacıyla antibiyotik tedavisi başlanır.

Kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim-sülfametoksazol, enterik ateşi olan hastaları tedavi etmek için orijinal birinci basamak antibiyotiklerdi. Her üç ajana da aynı anda direnç sağlayan IncH1 plazmitlerinin yayılmasıyla 1980'lerde yaygın direnç ortaya çıktı. Bu tür suşlar MDR *Salmonella* Typhi olarak adlandırılır. Bununla birlikte, son birkaç yılda, florokinolon direncindeki artışla birlikte MDR *Salmonella* Typhi'de bir düşüş olmuştur. Ancak bu ilaçlara yıllar içinde direnç gelişimi söz konusudur. 10.000 alıcıda 1'e kadar geri dönüşümsüz kemik iliği aplazisi riski nedeniyle kloramfenikol artık rutin olarak kullanılmamaktadır. Erişkinlerde ampirik tedavide siprofloksasin, ofloksasin gibi kinolonlar önerilirken çocuklarda sefoperazon, sefotaksim ve seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri tercih edilmelidir. Ancak, unutulmamalıdır ki; hem sefiksim hem de kısa süreli parenteral seftriakson tedavisi (≤ 7 gün) enterik ateş sırasında yüksek nüks oranları ve uzamış defervesans süresi ile ilişkilidir.

Dünyanın pek çok bölgesinde antibiyotikler kullanılırken, enterik ateşin yüksek oranda endemik olduğu bölgelerde *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi A'da florokinolon direnci giderek daha yaygın hale gelmiştir. Güney ve Güneydoğu Asya'da, florokinolonlara duyarlılığı azaltılmış suşlar artık baskındır.

Azitromisin, yüksek hücre içi konsantrasyonlara ulaşır. Bu da yüksek tedavi başarısını beraberinde getirir. Enterik ateşi olan hastalarda 7 günlük azitromisin tedavisi, üçüncü kuşak sefalosporinlere göre daha düşük klinik başarısızlık oranları ve önemli ölçüde daha az relaps ile sonuçlanır. Defervesans ortalama 4 gün içinde gerçekleşir. Bugüne kadar *S. enterica*'nın azitromisine direncine ilişkin nadir rapor vardır. Bu nedenlerle, azitromisin, MDR ve florokinolonlara duyarlı olmayan *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Paratyphi A' nın neden olduğu enterik ateşi olan hastaları tedavi etmek için mükemmel bir seçenektir.

Salmonella gastroenteriti olgularında antibiyotik tedavisibakterinin dışındaki atılım süresini uzatmakta ve direnç gelişimini stimüle etmektedir.

Özellikle dirençli suşlara bağlı tifo olgularının tedavisinde kullanılmaya başlanan kinolonlarla alınan başarılı sonuçlar günümüzde kinolonları tifonun tedavisinde ilk tercih antibiyotik yapmıştır. Dokularda, safra ve dışkıda yüksek konsantrasyonlara ulaşması, hücre içi konsantrasyonlarının yüksek olması, eliminasyon sürelerinin uzun olması, oral veya parenteral kullanılabilmeleri önemli avantajlarını oluşturmaktadır. Kinolonlara karşı *gyrA* ve *gyrB* gen bölgelerinde direnç gelişimi gösterilmekle birlikte günümüzde ofloksasin 2x200 mg/gün, siprofloksasin 2x500 mg/gün dozu ile 7-10 gün (ortalama 10 gün) tam şifa sağlanmaktadır.

Özellikle çocuk, gebe ve süt emziren annelerde gelişen enterik ateş tablosunun tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Laboratuvar koşullarında etkin olarak saptansa bile birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozid antibiyotiklerin klinik etkinliği yoktur.

Yüksek doz deksametazon ile ek tedavinin, şiddetli tifo vakalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Şok veya önemli mental durum değişiklikleri ile başvuran ve güçlü enterik ateş şüphesi olan hastalara yüksek doz steroid verilmesi önerilir. Etkin tedaviye rağmen 4-6 günün sonunda ateşi düşmeyen ağır toksemik hastalarda prednizolon ilk gün 1 mg/kg/gün 4'e bölünmüş dozda, ikinci gün 0,6 mg/kg/gün ve 3. gün 0,3 mg/kg/gün 4 e bölünmüş dozda uygulanması önerilir (5,7,10).

2.12.1. Nüks ve Kronik Taşıyıcılık Tedavisi

Nüks genellikle antibiyotiklerin kesilmesinden sonraki 2 hafta içinde ortaya çıkar ve nüks eden hastalar tipik olarak birincil epizoddan daha hafif semptomlarla başvururlar. Nüksten sonra elde edilen izolatlar tipik olarak ilk epizod sırasındaki

ile aynı antibiyotik duyarlılığına sahiptir. Nükseden enterik ateşi olan hastaları tedavi etme yaklaşımı genellikle birincil atakla aynıdır.

Kronik taşıyıcılık, tifoidal *S. enterica*'nın 1 yıl veya daha uzun süre asemptomatik olarak dışkıda atılması olarak tanımlanır. Bu durum, hastalığın tekrarını veya tekrarlayan hastalık riskinin yüksek olduğunu göstermez. Kronik taşıma, artan safra kesesi kanseri riski ile ilişkili olmasına rağmen, taşıma eradikasyonunun bu karsinom riskini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir, bu nedenle taşımayı ortadan kaldırma girişimi kararı genellikle halk sağlığı ile ilgili hususlara dayanmaktadır (5,7).

2.13. Antimikrobiyal Direnç

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ilaca dirençli NTS' lardan tahmini 100.000 enfeksiyon ve 40 ölüm meydana gelmektedir (58). Erken tanı ve uygun tedavinin zamanında başlanması salmonelloz olgularında ölümle sonuçlanan ağır komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önemlidir. Tedavide kullanılacak olan antimikrobiyallerin seçiminde ilgili coğrafi bölgedeki antimikrobiyal direnç durumu belirleyicidir. *Salmonella* serotiplerinde antimikrobiyallere direnç modelleri farklıdır. Bu nedenle direnç fenotiplerinin serotiplere göre izlenmesi yararlıdır.

İnsan NTS izolatları arasındaki çoklu ilaç direnci hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde artmaktadır. MDR NTS suşlarından çeşitli aktarılabılır direnç plazmitleri tanımlanmıştır ve enterik bakteri türleri arasında konjugatif direnç aktarımına katkıda bulunur. Özellikle beş antimikrobiyale direnç endişe vericidir.(ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamidler ve tetrasiklinler (R-tipi ACSSuT)).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli salgınlar ve sporadik NTS vakaları bildirilmiştir. Uluslararası seyahat ve evlat edinme, küresel yayılmaya katkıda bulunmuş olabilir. Direnç en yaygın olarak ampC (bla CMY) genini içeren

aktarılabılır bir plazmit tarafından aracılık edilir. Bla CMY geni muhtemelen gıda olarak üretilen hayvanlarda *Escherichia coli* suşlarından yatay genetik transfer yoluyla elde edilir ve veterinerlik sefalosporini seftiofur'un yaygın kullanımıyla bağlantılıdır. 2014'te Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insanlardan elde edilen NTS izolatlarının %2.1'i seftriakson dirençliydi ($MİK \geq 4\mu g/mL$). Seftriakson direnci, kandan izole edilen NTS arasında dışkıya göre daha yaygındır ve çoğu vakada yetersiz beslenme, HIV ve sıtmaya eşlik etmektedir ve Afrikalı çocuklar arasında invaziv enfeksiyon ve yüksek vaka ölüm oranları ile ilişkilidir. 2014'te MDR-AmpC, tüm ABD NTS'lerinin %1.2'sinde ve *S. Newport* izolatlarının %3.0'ında tespit edildi. MDR-AmpC *S. Newport* enfeksiyonu için risk faktörleri arasında pişmemiş kıyma, çiğ yumurta veya omlet tüketimi ve suşun dirençli olduğu bir antimikrobiyal ile yakın zamanda maruz kalma yer alır. Daha yakın zamanlarda, Avrupa, Kuzey Afrika ve Güney Asya'da karbapenemaz üreten NTS rapor edilmiştir.

Son on yılda, siprofloksasine duyarlılığı azalmış ($MİK 0.12-0.5\mu g/mL$) veya siprofloksasin direnci ($MİK \geq 1\mu g/mL$) olan NTS suşları ortaya çıkmıştır. Gecikmiş yanıt ve tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir. 2014'te ABD' deki NTS izolatlarının %4.3'ünde siprofloksasin $MİK$ değeri ≥ 0.12 dir ve bu oran Avrupa'da daha yüksektir (%6).

Sağlık hizmetiyle ilişkili salmonelloz nadir olmakla birlikte, bu tür enfeksiyonlar MDR suşları, sürekli bulaşma ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Sağlık kuruluşu ile ilişkili salgınlarda NTS'nin en sık bildirilen bulaşma yolu gıda kaynaklıdır. Daha az yaygın olmasına rağmen, *Salmonella* izolatları hastalardan sağlık hizmeti sağlayıcılarına bulaşması, flebotomi, kirli çamaşırların işlenmesi, bariyer önlemlerine uyulmaması ve fekal inkontinanslı hastalarla ilişkilendirilmiştir.

Bununla birlikte, el hijyeni, kişisel koruyucu ekipmanların doğru kullanımı ve hasta bakım ekipmanlarının rutin dezenfeksiyonu dahil olmak üzere enfeksiyon

kontrol önlemleri alındığında sağlık hizmeti sunucularından hastalara bulaşma riski düşük görünmektedir.

Bakım evlerinde yaşayanlar, enfeksiyon kontrolüne uyum eksikliği ve eşlik eden hastalıkların, asit baskılayıcı ilaçların ve azalan bağışıklılığın varlığı nedeniyle gıda kaynaklı salmonelloz ve daha ciddi morbidite ve mortalite riski altındadır (5,7).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bakteri Suşlarının Toplanması:

Aralık 2005- Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde; erişkin ve pediatrik hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş ve gliserollü buyyon içinde stoklanarak -80 °C'de saklanmış olan 58 NTS suşu çalışmamıza alınmıştır.

3.2. Mikrobiyolojik Yöntemler

3.2.1. Kan Kültürü Örneklerinden Mikroorganizma İzolasyonu

Kateterden veya periferik venden alınan kan örneklerini içeren kan kültür şişeleri laboratuvarımızda 2005-2014 yılları arasında Bactec 9240, 2014-2020 yılları arasında BD Bactec FX (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, US) otomatize kan kültürü cihazlarına yüklenmişti. Hastanemizde yetişkin kan örnekleri için BD BactecPlus aerobik/F, çocuk kan örnekleri için BD Bactec Peds Plus/F, anaerobik kültür için BD Bactec Plus Anaerobic/F kültür şişesi kullanılmıştı. Kan örnekleri cihazda üreme sinyali alınana kadar veya beş gün süreyle inkübe edilmişti. Erişkin aerobik ve pediatrik kan örneklerinden üreme sinyali alınanlardan Gram boyalı preparat hazırlanarak boyanmış ardından %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, US), çikolata agar (Becton Dickinson, US) ve Mac Conkey agara (Becton Dickinson, US) ekimleri yapılmıştı. Koyun kanlı agar ve Mac Conkey agar plakları 35 °C'de 16-24 saat aerobik, çikolata agar plakları 48-72 saat %5 CO₂'li ortamda inkübe edilmişti. Anaerobik örneklerden üreme sinyali alınanlar ise BD %5 koyun kanlı Brucella Agar (Becton Dickinson, US) ve BD %5 koyun kanlı Schaedler Kanamycin-Vancomycin Agara (Becton Dickinson, US) ekilmişti. Besiyerleri, Anoxomat sistemi kullanılarak oluşturulan anaerobik şartlarda 35

°C'de 2-5 gün süreyle inkübe edilmişti. Kültür sonuçları değerlendirilmiş, üreyen mikroorganizmalar tanımlanarak rapor edilmişti.

3.2.2. Mikroorganizmaların Tanımlanması:

Tanımlama, 2005-2013 yılları arasında konvansiyonel yöntemler (TSI agarda karbonhidrat kullanımı, gaz oluşumu ve hidrojen sülfür üretiminin incelenmesi, üreaz aktivitesinin saptanması, sitratı kullanma yeteneği, oksidaz testi ile sitokrom oksidaz varlığının araştırılması, LIA'da (Lysine Iron Agar) bakterinin lizini dekarboksile ya da deamine etmesi ve hidrojen sülfür (H₂S) oluşumunun incelenmesi, bakterinin hareket yeteneğinin saptanması, indol testi ile triptofanaz enzim varlığının araştırılması), BD Phoenix sistemi (Becton Dickinson, US) ve Wellcolex™ Color *Salmonella* Rapid Latex Agglutination Test Kiti (Thermo Fisher Scientific, UK) kullanılarak yapılmıştı.

2013 yılından sonra; Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) yöntemi ile kullanılarak tanımlama yapılmıştı.

Kütle spektrometrisi partikülleri kütle-yük oranlarına göre ölçer. Bunu yapmak için, bir örnek (bir bakteri veya bir mantar) iyon kaynağına maruz bırakılır ve proteinleri iyonize edilir, kütle ve yük oranına göre ayrılır ve sonra oluşan kütle spektrumu bir kütle spektrumları kütüphanesi veri tabanı ile karşılaştırılır. Kütle spektrometrisi bir iyon kaynağı, kütle analizörü ve detektör gerektirir. İlk olarak, bir koloniden başlayarak, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında MALDI-TOF kütle spektrometrisinin pratik olarak nasıl yapıldığını incelersek; Bir koloni petri plağından alınır ve bir target plağında kuyucuğa yerleştirilir. Daha sonra, üzerine asetonitril ve trifloroasetik asit içinde çözülmüş alfa-siyano-4-hidroksisinnamik asitten oluşan 1 - 2 µL "matriks" eklenir ve kurutulur. Target plağı, kütle spektrometresinin plak bölmesine yerleştirilir, plak kapağı kapatılır ve analiz

yapılır. Bir target plağında birden fazla kuyucuk vardır, bu nedenle birden fazla izolat, örnek başına yaklaşık 2 ila 3 dakikada birlikte hazırlanıp analiz edilebilir.

Bu yöntemde araştırılan örnek, matriks ile karıştırılır ve target plak üzerinde birlikte kristalleştirilir. Matriks numuneyi "tamponlar", ayrışmasını önler ve lazer ışığının ısıya dönüşmesini sağlar. Lazer atışları ile örnek iyonlaşır. Matriks, lazerden enerjiyi emer ve onu örneğe ısı olarak salar. Bu, numunenin tek başına yüklü iyonları desorbe etmesine ve oluşturmaya neden olur. İyonlar bir uçuş tüpü içinde kütlelerine ve yüklerine göre farklı hızlarda hareket edip (daha hafif iyonlar daha hızlı hareket eder ve bu nedenle, daha ağır iyonlardan daha önce tespit edilir) sonunda bir dedektöre çarparlar. Dedektörden elde edilen veriler bilgisayar ortamında değerlendirilerek bir grafik halinde, bakterinin peptid kütle parmak izi çıkarılır. Elde edilen grafik, sistemin veri tabanındaki referanslarla karşılaştırılarak uyuma göre mikroorganizma cins ve tür bazında tanımlanır.

Tanımlama işlemi için taze kültürü yapılmış mikroorganizmalar kürdanın ucuyla alınarak MALDI plağı üzerindeki kuyucuklara yayılmış ve kurumaları beklenmişti. Ardından her noktanın üzerine 1 µl matriks solüsyonu (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) ilave edilmiş ve kuruması beklenmişti. Plak, MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) cihazına konularak Flex Analysis bilgisayar programı ile kütle spektrometreleri elde edilmişti. Elde edilen protein profilleri Bruker BioTyper v3.1 (Bruker Daltonics, Almanya) yazılımı ve veri tabanı kullanılarak incelenmiş ve mikroorganizmalar tanımlanmıştı. Firmanın önerileri doğrultusunda, cihazın verdiği tanımlama skor değeri: 2.00-3.00 arasında ise “yüksek düzeyde güvenilir tanımlama”, 1.70-1.99 arasında ise “düşük düzeyde güvenilir tanımlama”, 0.00-1.69 arasında ise “organizma tanımlaması mümkün değil” olarak kabul edilmişti.

3.2.3. Antimikrobiyal duyarlılık testi

Laboratuvara gönderilen kan örneklerinden izole edilen ve *Salmonella* spp. olarak tanımlanan suşların, ampisilin, seftriakson , siprofloksasin , trimetoprim-sulfametaksazol ve azitromisine antimikrobiyal duyarlılıkları saptanmıştır. Ayrıca

pefloksasin tarama testi ile siprofloksasin direncinin varlığı araştırılmıştır. Kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Pefloksasin (tarama): *Salmonella* spp.'de siprofloksasin direncini taramak için 5 µg pefloksasin diski kullanılmış ve EUCAST standart disk difüzyon yöntemine göre çalışılmıştır. 0.5 McFarland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller Hinton agara 5 µg pefloksasin diski yerleştirilmiş, normal atmosferde, 35±1°C'de 18±2 saat inkübe edilmiştir. İnhibisyon zonu sınırı, yansıyan ışıkla aydınlatılmış siyah bir zemin üzerinde plağa tersinden bakıldığında üremenin bittiği nokta olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar EUCAST klinik sınır değerlerine (≥ 24 mm duyarlı; < 24 mm dirençli) göre yorumlanmıştır.

Düşük-düzey siprofloksasin direncine sahip (MİK >0.06 mg/L) *Salmonella* spp.'nin sebep olduğu sistemik enfeksiyonlarda siprofloksasine yanıtın zayıf olduğuna ilişkin klinik kanıt mevcuttur. Mevcut veriler genel olarak *Salmonella* Typhi ile ilişkilidir ama diğer *Salmonella* türleri ile de zayıf yanıt alındığına dair olgu bildirimleri bulunmaktadır.

3.2.4. E-test yöntemi

0.5 McFarland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mueller Hinton agara E-test yöntemi için ampisilin, seftriakson , siprofloksasin , trimetoprim-sulfametaksazol ve azitromisin içeren “E-test” stripleri (Biomerieux, Türkiye) konuldu. Hazırlanan plaklarda bir gece inkübasyondan sonra üretici firmanın önerilerine göre belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri EUCAST klinik sınır değerlerine göre yorumlandı.

3.2.5. Serotiplendirme

Suşların serotiplendirmesi T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik rnler Daire Başkanlığı, Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarında yapılmıştır. Uygulanmış olan basamaklar řu şekildedir. Nutrient agar besiyerinde üremiş suşlar polivalan ve monovalan O antiserumları ile Vi antiserumu (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye; Statens Serum Institut, Danimarka) kullanılarak lam aglütinasyon yöntemi ile suşların O antijenleri tespit edilir. Aynı zamanda Kragy tüplü hareket besiyerine üç kez üstüste yapılan ekimlerle hareketlendirilen Salmonella suşları, swarm agar besiyerine ekilir ve bir gece boyunca 37 °C’de inkübe edilir. Lam aglütinasyonu yöntemi ile polivalan ve monovalan H antiserumları (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye; Statens Serum Institut, Danimarka) kullanılarak H antijenleri tespit edilir. Belirlenen O ve H antijenlerine göre Kauffmann White şeması kullanılarak Salmonella suşlarının serotiplendirmesi tamamlanır.

3.3. Veri Toplanması

Aralık 2005 - Eylül 2019 tarihleri arasında kan kültürlerinde NTS üremesi olan hastaların yaş, cinsiyet, yaşadığı yer gibi demografik özellikleri, özgeçmişleri, altta yatan hastalıkları, immünsüpresif ilaç kullanımları, yakın zamanlı antibiyotik kullanımları, anti-asit kullanım öyküleri gibi risk faktörleri ve ishal varlığı, organ tutulumları, verilen antimikrobiyal tedaviler, iyileşme ve vefat durumları, Mia- Med ve Medi-Hasta sistemleri kullanılarak geçmişe yönelik tarandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri sayı ve yüzde dağılımları olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri Ki-kare testi uygulanarak araştırılmıştır. Test sonucunda p değeri 0,05'in altında saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Aralık 2005 - Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde kan kültürlerinden izole edilen 58 NTS suşu çalışmaya alınmıştır. Suşların serotipleri belirlenerek ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, seftriakson, siprofloksasin ve azitromisine karşı in vitro direnç durumu araştırılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması, $42,77 \pm 26,15$ (1-83 yaş) bulunmuştur. Çalışmada 36 erkek hasta, 22 kadın hasta bulunmaktadır. Erkeklerin yaş ortalaması $42,63 \pm 28,21$ olarak bulunurken, 22 kadın hastanın yaş ortalaması $43 \pm 23,02$ olarak bulunmuştur.

Kan kültüründe NTS izole edilen hastaların cinsiyet ve yaşlara göre dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir. Buna göre erkeklerde (n=36, %62,1) kadınlardan (n=22, %37,9) daha fazla NTS üremesi görülmüştür.

Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında ise, 1 yaş altı 2 hasta (%3,5) 1-4 yaş aralığında 5 hasta (%8,6), 5-14 yaş aralığında 7 hasta (%12); 15-24 yaş aralığında 5 hasta (%8,6), 25-44 yaş aralığında 6 hasta (%10,4), 45-64 yaş aralığında 18 hasta (%31) ve 65 yaş üzeri 15 hasta (%25,9) saptanmıştır. Dağılıma bakıldığında en fazla etkilenen aralık 45-64 yaştır.

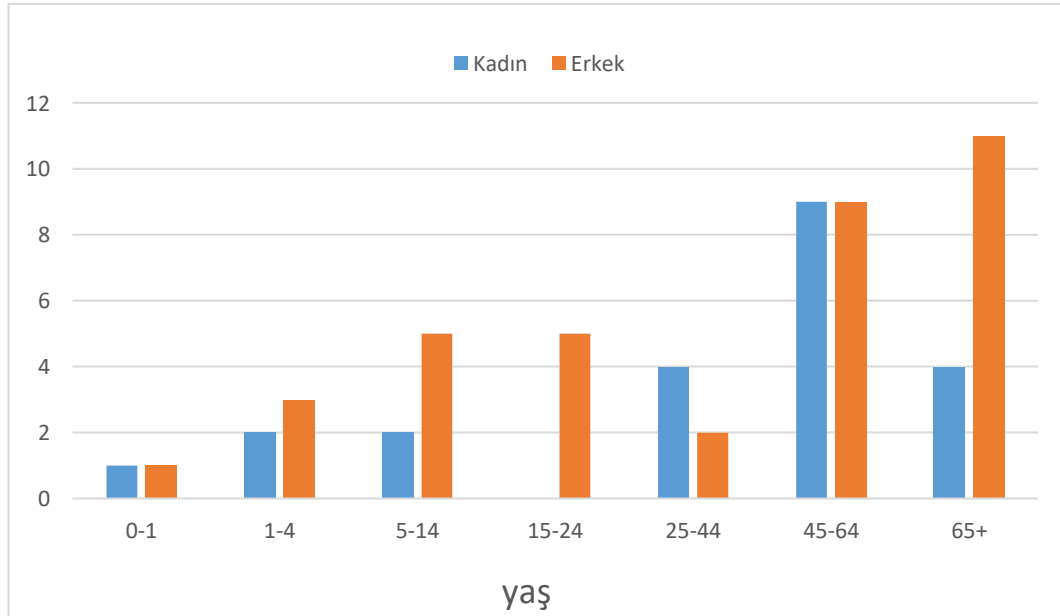
58 hastalığın 14 ü ölümle sonuçlanmıştır, Mortal seyreden hastaların 6'sı ampisilin dirençli, bunlardan 1 tanesi ampisilin ve siprofloksasin dirençlidir. 12 tanesinde S.Enteritidis etken olarak izole edilirken, 1 adet S. Kastrup, 1 adet S. Daytona üremesi olmuştur.

Tablo 4.1. Kan kültüründe NTS üremesi olan hastaların demografik verileri

Özellikler	Sayı	%
Yaş Grupları		
<1 yaş	2	3,5
1-4 yaş	5	8,6
5-14	7	12
15-24	5	8,6
25-44	6	10,4
45-64	18	31
>65	15	25,9
Yaş Ortalaması±SS*	42,77±26,15	58
Cinsiyet		
Kadın	22	37,9
Erkek	36	62,1
Toplam	58	100

*Standart sapma

Şekil 4.1. İzole edilen NTS serovarlarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı



Şekil 4.2. NTS suşlarının izole edildiği klinikler

Klinikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tıbbi Onkoloji	9	15,8
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	8	14
Pediyatri	6	10,5
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	6	10,5
Romatoloji	3	5,3
Organ Nakli	3	5,3
Hematoloji	3	5,3
Gastroenteroloji	3	5,3
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları	3	5,3
Göğüs Hastalıkları	2	3,5
Çocuk Gastroenterolojisi	2	3,5
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	2	3,5
Diğer*	7	12,2
Toplam	57	100

*Ortopedi ve Travmatoloji, Nefroloji, Kardiyoloji, Göğüs Cerrahisi, Çocuk Nefrolojisi, Beyin Cerrahisi, Acil Servis

Tablo 4.3. Etken serovarlar ve dağılımları

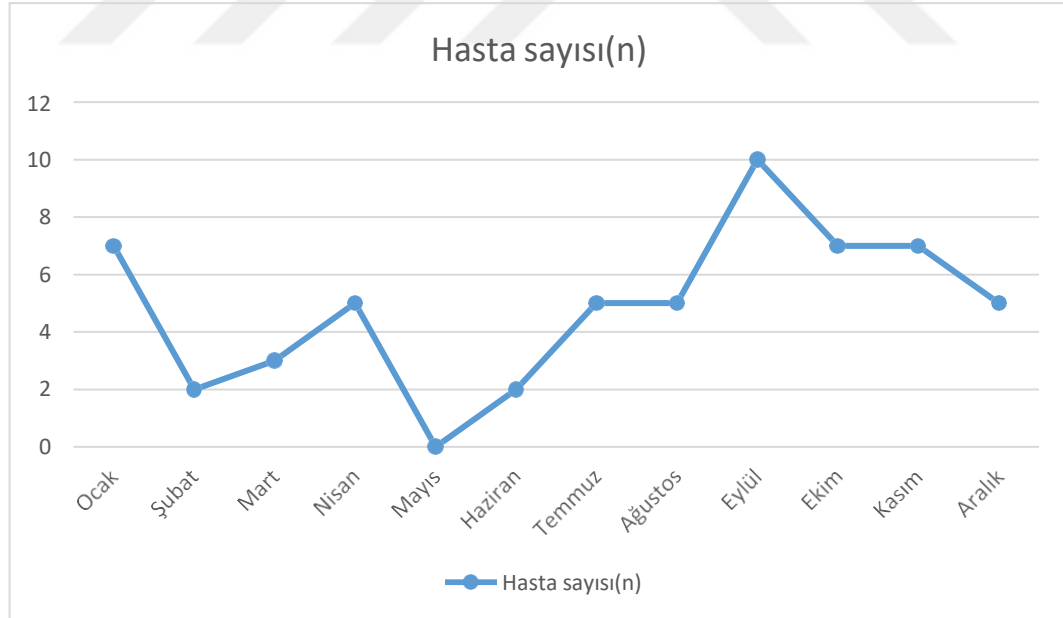
Serotipler	Sayı (n)	Yüzde (%)
S. Enteritidis	48	82,8
S. Infantis	2	3,5
S. Typhimurium	1	1,7
S. Daytona	1	1,7
S. enterica subsp. diarizonae	1	1,7
S. Hadar	1	1,7
S. Kastrup	1	1,7
S. Ndolo	1	1,7
S. enterica subsp. arizonae	1	1,7
S. enterica subsp. salamae	1	1,7
Toplam	58	100

Toplam 58 hastanın 8'i ilkbahar, 12' si yaz, 24'ü sonbahar, 14'ü de kış mevsiminde enfekte olmuştur. Hastaların %41,7'si sonbahar aylarında enfekte olmuştur. Bariz bir mevsimsel dağılım mevcuttur. 4 hastada aynı etkenle tekrarlayan kan kültürü üremeleri görülmüştür. Ancak arada kontrol kan kültürü negatiflikleri görülmediğinden yeni bir epizot mu yoksa breakthrough birenfeksiyon mu olduğu anlaşılamamıştır.

Tablo 4.4. Mevsimlere göre dağılım

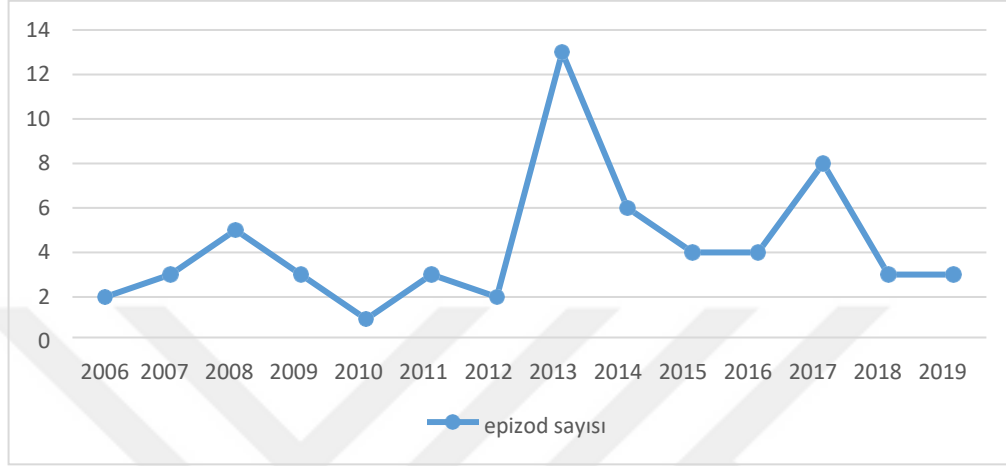
Mevsimler	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış
Epizod(n)	8	12	24	14
%	13,8	20,7	41,4	24,1

Şekil 4.2. İzole edilen NTS suşlarının aylara göre dağılımı



Yıllara göre hasta dağılımına bakıldığında ise en fazla vaka 2013 yılında (n=13), en az vaka ise 2010 yılında görülmüştür (n=1).

Şekil 4.3. Yıllara göre izole edilen NTS suşları



Tablo 4.5. NTS bakteriyemisi olan hastaların komorbid durumları ve barsak dışı fokal metastatik tutulumlar

Komorbid Hastalıklar	Sayı (%)
Solid Organ Maligniteleri	12 (21)
Kardiyovasküler Hastalıklar	11 (19)
Hematolojik hastalıklar	10 (17)
Romatizmal Hastalıklar	8 (14)
Solid Organ Nakli	6 (10)
Kronik Böbrek Hastalığı	5 (9)
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	3 (5)
Kök Hücre Nakli	3 (5)
HIV	2 (3)
Selektif IgA Eksikliği	1 (1)
Kombine İmmün Yetmezlik	1 (1)
Osteomyelit	1 (2)
Septik Artrit	1 (2)
Spondilodiskit	1 (2)
Peritonit	1 (2)
Plörezi	1 (2)

NTS bakteriyemisi olan 58 hastanın 54'ünde (%93,1) en az 1 komorbidite bulunmaktaydı. 2 hastanın altta yatan hastalığı bulunmamaktaydı. 2 hastanın ise verilerine erişilemedi.

Kan kültüründe NTS izole edilen hastaların altta yatan hastalıkları ve immünsüpresif durumları incelendiğinde, solid organ kanserleri en sık rastlanan komorbid hastalık olarak bulunmuştur (n=12, %21). Kardiyovasküler hastalıklar ise 11 hasta ve %19'luk oranla ikinci sırada görülmektedir. Bunları 10 hasta ile hematolojik hastalıklar takip etmektedir. Romatizmal hastalıklar (n=8, %14), solid organ nakli (n=6, %10) ve kronik böbrek hastalığı (n=5, %8) altta yatan hastalıklar arasındadır. Kombine immün yetmezlik tanılı 1 hasta, selektif IgA eksikliği olan 1 hasta mevcuttur. 2 hastada HIV pozitifliği saptanmıştır. Birer hastada salmonelloz komplikasyonu olarak osteomyelit, septik artrit ve spondilodiskit saptanmıştır. Hepsinde S. Enteritidis izole edilmiştir. Bir hastanın periton kültüründe S. Enteritidis üremesi olmuştur. Bir hastada ise plevral kültürden S. Typhimurium izole edilmiştir. 58 hasta içerisinde 18 hasta transtorasik eko ile endokardit açısından taranmıştır. Hiçbir hastada vegetasyon ve endokardit bulgusuna rastlanmamıştır.

Verisi olan 42 hasta içinden, 10 hasta meropenem, 11 hasta piperasilin tazobaktam, 12 hasta seftriakson, 3 hasta sefepim, 2 siprofloksasin, 1 hasta sefaperazon sulbaktam, 1 hasta ertapenem, 1 hasta imipenem ve 1 hasta levofloksasin ile tedavi edilmiştir.

Verisi olan 45 hastanın 16'sında (%35,5) aktif veya geçirilmiş diyareöyküsü bulunmaktadır. Verisi olan 42 hastanın 23'ünde (%51,1) son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü vardır. Verisi olan 41 hastanın 14'ünde (%34,1) antiasit kullanımı bulunmaktadır.

Bilgilerine ulaşılabilen 49 hastanın 33'ü (%67,3) immünsüpresif tedavi almaktadır. En fazla kullanılan immünsüpresif tedavi steroidlerdir. Dokuz hastada prednizolon, 4 hastada metilprednizolon ve 4 hastada deksametazon kullanımı mevcuttur. Metotreksat 8 hasta ile ikinci en sık kullanılan immünsüpresif ajan

olarak bulunurken, Etopozid tedavisi alan 7 hasta mevcuttur. Mikofenolat mofetil (n=7) ve tacrolimus (n=5) da sık kullanılan immünsüpresif tedaviler arasındadır.

Verisi olan 56 hastanın, 14'ü bakteriyemi ve ilişkili komplikasyonlar sonucu ölmüştür. NTS bakteriyemisi olan hastaların fatalite hızı %25'tir.

Tablo 4.6. NTS izolatlarının antibiyotiklere invitro duyarlılıkları

Antimikrobiyal Ajan ve Duyarlılık Sınırları	MİK aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	Duyarlı		Dirençli	
				Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Ampisilin S≤8 R>8	1-256	6	128	41	%70.7	17	%29.3
TMP/SMX S≤2 R>4	0.012-32	0.125	0.25	57	%98.2	1	%1.8
Seftriakson S≤1 R>2	0.03-0.25	0.125	0.25	58	%100	-	%0
Siprofloksasin S≤0.06 R>0.06	0.012-0.38	0.03	0.25	50	%86.2	8	%13.7
Azitromisin S≤16 R>16	1-3	2	2	58	%100	-	%0

MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, seftriakson, siprofloksasin ve azitromisin için Tablo 4.6' da gösterilmiştir. Ampisilin için MİK₅₀ değeri 6 µg/ml MİK₉₀ değeri 128 µg/ml bulunmuştur. Trimetoprim-sülfametoksazol için MİK₅₀ değeri 0,125 µg/ml, MİK₉₀ ise 0,25 µg/ml olarak saptanmıştır. Seftriakson için de bulunan MİK₅₀ değeri 0,125 µg/ml, MİK₉₀ 0,25'tir. Siprofloksasin için MİK₅₀ 0,03 µg/ml, MİK₉₀ 0,25 µg/ml, azitromisin için ise MİK₅₀ 2 µg/ml, MİK₉₀ 2 µg/ml'dir.

Tablo 4.7. Yaşlara göre etken serovarylar, hasta sayıları ve antimikrobiyal duyarlılıkları

Yaş	Etkenler	Sayı	AMP		TMP-SMX		CRO		CIP		AZM	
			R (n)	S (n)	R (n)	S (n)	R (n)	S (n)	R (n)	S (n)	R (n)	S (n)
<18	S. Enteritidis	11	3	8	-	11	-	11	1	10	-	11
	S. Ndolo	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. enterica subsp. salamae	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. enterica subsp. diarizonae	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. Hadar	1	1	-	-	1	-	1	1	-	-	1
18-65	S. Enteritidis	25	7	18	-	25	-	25	1	24	-	25
	S. Infantis	2	1	1	1	1	-	2	2	-	-	2
	S. Kastrup	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. Daytona	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. enterica subsp. arizonae	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. Typhimurium	1	1	-	-	1	-	1	1	-	-	1
>65	S. Enteritidis	12	3	9	-	12	-	12	2	10	-	12
Tüm Yaşlar	S. Enteritidis	48	13	35	-	48	-	48	4	44	-	48
	S. Infantis	2	2	-	1	1	-	2	2	-	-	2
	S. Hadar	1	1	-	-	1	-	1	1	1	-	1
	S. Ndolo	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. enterica subsp. salamae	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. enterica subsp. diarizonae	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. enterica subsp. arizonae	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. Kastrup	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. Daytona	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1
	S. Typhimurium	1	1	-	-	1	-	1	1	-	-	1
Toplam		58	17	41	1	57	-	58	8	50	-	58

Kan kültürlerinde üretilen NTS suşları Refik Saydam Hıfızısıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvar'nda serotiplendirilmiştir. En sık rastlanan serotip 48 hasta ile S. Enteritidis olmuştur. 2 hastada S. Infantis ve 1'er hastada S. Daytona, S. enterica subsp. diarizonae, S. enterica subsp. salamae, S. Kastrup, S. Ndolo, S. Typhimurium, S. enterica subsp. arizonae, S. Hadar saptanmıştır. 18 yaş altında görülen etkenler arasında S. Enteritidis 11 hasta ile en sık görülen etken olurken, 1 yaş altı bir hastada S. Ndolo

etken olarak saptanmıştır. 18-65 yaş aralığı yaş grupları arasında en fazla üreme olan gruptur. Toplam 58 hastanın 31'i (%53,4) 18-65 yaş aralığındadır. Ve bu grupta en fazla karşılaşılan serotip S. Enteritidis'tir (n=25, %43,1) . 65 yaş üzeri hastaların tümünde S. Enteritidis etken olarak bulunmuştur.

Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları: İzole edilen 58 suşun 40'ı(%69) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. 18 tanesi (%31) ise en az 1 antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Toplamda suşların 17'si (%29,3) ampisilin, 1'i (%1,8) trimetoprim-sülfametoksazol, 8'i (%13,8) siprofloksasin dirençli bulunmuştur. Bir hastada tedavi altında siprofloksasine direnç gelişmiştir. Seftriakson direnci hiçbirinde saptanmamıştır. İki grup antibiyotiğe dirençli toplam 6 suş (%10,3) bulunmaktadır. 3 ilaç direnci olan (MDR) 1 suş (%1,7) mevcuttur. Çalışmamızda GSBL üreten suş bulunmamaktadır.

Tablo 4.8. NTS'ların antibiyogram sonuçları

ANTİBİYOTİKLER	DİRENÇLİ		DUYARLI	
	Sayı	%	Sayı	%
Ampisilin	17	29,3	41	70,7
TMP/SMX	1	1,8	57	98,2
Seftriakson	0	0	58	100
Siprofloksasin	8	13,8	50	86,2
Azitromisin	0	0	58	100

Tablo 4.9. Ampisilin direnci serotip ilişkisi

	Ampisilin Direnci					
Etken Türü	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Enteritidis	35	72,9	13	27,1	48	100,0
Non-Enteritidis	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	41	70,7	17	29,3	58	100,0
χ^2 : 0,666						p: 0,458

Ampisilin direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.10. Siprofloksasin direnci ve serotip ilişkisi

	Siprofloksasin Direnci					
Etken Türü	Yok		Var		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Enteritidis	44	91,7	4	8,3	48	100,0
Non-Enteritidis	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	50	86,2	8	13,8	58	100,0
χ^2 : 6,979						p: 0,024*

Siprofloksasin direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında, non-enteritidis türü etkenlerin daha yüksek oranda siprofloksasin direncine yol açtığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.11. Ampisilin ve Siprofloksasin direnci ve serotip ilişkisi

	Ampisilin+Siprofiloksasin Direnci					
Etken Türü	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Enteritidis	45	93,8	3	6,3	48	100,0
Non-Enteritidis	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	51	87,9	7	12,1	58	100,0
χ^2 : 8,883						p: 0,013*

Ampisilin+siprofiloksasin direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında, non-enteritidis türü etkenlerin daha yüksek oranda ampisilin+siprofiloksasin direncine yol açtığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo. 4.12. Ampisilin ve TMP/SMX direnci serotip ilişkisi

	Ampisilin+TMP/SMX Direnci					
Etken Türü	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Enteritidis	48	100,0	0	0,0	48	100,0
Non-Enteritidis	9	90,0	1	10,0	10	100,0
Toplam	57	98,3	1	1,7	58	100,0
χ^2 : 4,884						p: 0,172

Ampisilin+TMP/SMX direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Tablo 4.10. Siprofloksasin direnci ve serotip ilişkisi

Tablo 4.13. Ampisilin, siprofloksasin ve TMP/SMX direnci serotip ilişkisi

	Ampisilin+Siprofiloksasin+TMP/SMX Direnci					
Etken Türü	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Enteritidis	48	100,0	0	0,0	48	100,0
Non-Enteritidis	9	90,0	1	10,0	10	100,0
Toplam	57	98,3	1	1,7	58	100,0
χ^2 : 4,884			p: 0,172			

Ampisilin+Siprofiloksasin+TMP/SMX direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo. 4.14. Etken türü ile tedavi sonucu ilişkisi

	Tedavi Sonucu					
Etken Türü	Ex		Sağ		Toplam	
	n	%	N	%	n	%
Enteritidis	35	74,5	12	25,5	47	100,0
Non-Enteritidis	7	77,8	2	22,2	9	100,0
Toplam	42	75,0	14	25,0	56	100,0
χ^2 : 0,044			p: 1,000			

Tedavi sonucu ile etken türünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Non Tifoidal *Salmonella* (NTS), genellikle yiyecek veya içecekler yoluyla bulaşan, kendi kendini sınırlayan ishalin önemli bir nedenidir. Gıda kaynaklı NTS'nin dünya çapında yılda 93 milyondan fazla gastroenterit vakasına ve 155.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (2). Afrika'da ise her yıl tahmini 3.4 milyon invaziv enfeksiyon meydana gelmekte, 681.000 ölümle sonuçlanmaktadır (59).

Yetersiz beslenen bebekler, yaşlılar ve orak hücre hastalığı, HIV ve akut veya yakın zamanda sıtma hastalığı geçirmiş kişiler özellikle risk altındadır (60). Kan dolaşımı enfeksiyonu, enterokolitli hastaların yaklaşık %6'sında görülür; bebekler, küçük çocuklar, yaşlılar ve bağışıklığı bozulmuş kişiler bakteriyemi açısından özellikle risk altındadır (61). Risk altındaki popülasyonlar, enfeksiyona karşı en savunmasız olan ve daha şiddetli hastalığa sahip olma eğiliminde olan 1 yaşın altındaki çocukları ve 60 yaş üstü yetişkinleri içerir (53). ECDC 2017 Yıllık Epidemiyoloji Raporu'na göre en yüksek Salmonelloz bildirim oranı, 100.000 nüfus başına 94.1 vaka ile 0-4 yaşındaki küçük çocuklar arasında gözlenmiştir. Çocuklarda bu oran, 25-64 yaş arası yetişkinlere göre sekiz kat daha yüksektir (63). CDC, Ulusal Enterik Hastalıklar Sürveyansı 2016 yılı raporuna göre önceki yıllarda olduğu gibi, 1 yaş altı çocuklar en yüksek enfeksiyon insidansına sahiptir (64). Ülkemizde Gündoğdu ve ark. tarafından yayınlanan, çeşitli klinik örneklerden izole edilen 75 *Salmonella* izolatının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %64 ü erkek olarak bulunmuştur. 33 hastadan oluşan çocuk yaş gurubu için medyan yaş 3, erişkin yaş gurubu için medyan yaş 42-45 olarak bulunmuştur (65). Erdem ve ark. 2000-2002 yılları arasında *S. Enterica* suşlarının değerlendirildiği bir çalışmada yaşlara göre yüzdelik dağılımlar 0-5 yaş aralığında %34,4; 6-15 yaş %21,6; 16-45 yaş %28,4; 46-60 yaş %8,3 ve 61 yaş üstü %7,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %57'si erkek cinsiyettir (66). EFSA 2020 raporuna göre en fazla etkilenen yaş grubu 1-4 yaş (%24,5) aralığı olarak bulunmuştur (67). ABD'de NARMS verilerine göre NTS bakteriyemisi olan hastalarda ortalama yaş 36 ve baskın cinsiyet erkek olarak bulunmuştur. 65 yaş üzerinde bakteriyemi gelişme

sıklığı daha fazladır bulunmuştur (68). İngiltere'den 2004-20015 yılları arasında NTS bakteriyemilerinin epidemiyolojisinin değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerde NTS bakteriyemisi görülme sıklığı kadınlara göre daha fazla bulunmuştur. Medyan yaş 56 olarak bulunmuş, yenidoğanlar ve yaşlıların (65 yaş üzeri) genç yetişkinlere (18 ila 44 yaş arası) göre bakteriyemi geliştirme olasılığı daha yüksek saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda ise kan kültürlerinde NTS üremesi olan, 1 yaş altı 2 hasta (%3,5) 1-4 yaş aralığında 5 hasta (%8,6), 5-14 yaş aralığında 7 hasta (%12); 15-24 yaş aralığında 5 hasta (%8,6), 25-44 yaş aralığında 6 hasta (%10,4), 45-64 yaş aralığında 18 hasta (%31) ve 65 yaş üzeri 15 hasta (%25,9) saptanmıştır. Hastaların %62,1'i erkek cinsiyettir.

Besinlerle bulaşan hastalıklar mevsimsel değişiklik gösterebilmektedir. Gülmez ve ark. çalışmasında *Salmonella* izolasyonunda ilkbaharda başlayan artış eğiliminin sonbahara dek sürdüğü gözlenmiştir (70). Lal ve ark . yayınladığı sistematik derlemede, *Salmonella*, ABD'de Haziran-Temmuz aylarında, Kanada ve Avrupa'da Temmuz'da, Ağustos'ta İngiltere ve Asya zirve yaptığı bildirilmiştir (71). ECDC 2017 Yıllık Epidemiyoloji Raporu'na göre de Salmonelloz vakalarının açık bir mevsimsel dağılımı vardır ve zirveler Ağustos ve Eylül aylarındadır (63). Benzer şekilde 2020 EFSA raporuna göre bariz bir mevsimsel dağılım görülmektedir ve salmonelloz en sık yaz aylarında görülmektedir (67). Bizim çalışmamızda ise vakaların %41,7'si Sonbahar aylarında görülmektedir, Enfazla vakanın görüldüğü ay ise Eylül ayı olmuştur.(n=10, %17,2)

New York'tan Bottone ve ark., AIDS ve NTS bakteriyemisi arasındaki spesifik ilişkiyi vurgulayan ilk kişilerdi ve üç hastada kalıcı veya tekrarlayan bakteriyemi tanımlamışlardır (72). 1987'de ise CDC'nin AIDS vaka tanımına tekrarlayan NTS bakteriyemisi eklenmiştir (42). Malavi'de 100 hastadan oluşan bir kohortta, uygun bir antibiyotik tedavisine rağmen, 1-6 ay içinde HIV'li yetişkinlerin %43'ünde rekürren NTS bakteriyemisi meydana gelmiştir. Bu hastaların %26'sında daha sonra çoklu nüksler görülmüştür (73). Bunun nedeni HIV'deki tip-1 sitokinlerin düzensizliğinin doku makrofajlarında hücre içi kalıcılığın uygun bir ortam yaratması olabilir (74). Afrikalı yetişkinlerde iNTS hastalığı büyük oranda HIV ile ilişkilidir ve NTS bakteriyemisi olanlar arasında HIV

koenfeksiyonu oranları %95'i aşmaktadır (73,75). Afrikalı yetişkinlerde, ART'nin artan kullanımı ile iNTS hastalığı oranlarının düştüğü gözlemlenmiştir. ART almayan, HIV ile enfekte Malavili yetişkinler arasında minimum iNTS hastalığı insidansının yıllık 100.000 kişide 93 olduğu tahmin edilmektedir (75,76). HIV ile enfekte bireyler, invaziv NTS izolatlarını aylarca taşıyabilir, bu da aynı organizma ile birden fazla tekrarlayan enfeksiyona neden olur (73,77). Bizim çalışmamızda 2 HIV ile enfekte hastada S.Enteritidis üremesi görülmüştür. Bir hastada piperasilin-tazobaktam tedavisi başlanmış, duyarlı olmasına rağmen tedavinin 8. gününde bile kan kültüründe Salmonella üremesi devam etmiştir. Her iki hastalık da iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Gıda Kaynaklı Hastalık Salgınları 2017 Sürveyans Raporu' na göre Amerika Birleşik Devletleri'nde, *Salmonella*, 113 (%29) salgın ve 3.007 (%34) hastalıktan sorumlu 2. en sık etkindir. Serotipler arasında ise S. Enteritidis en yaygın olanıdır (%24). Ardından Typhimurium (%13), gelmektedir (63).

Hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Avrupa Birliği'nde (ve diğer birçok ülkede), S. enterica serovarları Typhimurium ve Enteritidis, doğrulanmış insan hastalık vakaları arasında sürekli olarak en sık izole edilenlerdir (78,79). Türkiye'de ve Avrupa'da 70'li ve 80'li yıllarda insanlarda en sık görülen *Salmonella* serotipi Typhimurium iken (izolatların %90'ından fazlası) 90'lı yıllardan sonra baskın serotip Enteritidis olarak değişmiştir (66,80). Erdem ve ark. 2000-2002 yılları arasında yaptıkları çalışmada en sık izole edilen serotip *Salmonella* Enteritidis (%47,7) olurken ikinci sırada *Salmonella* Typhimurium (%34,7) yer almıştır. Bu çalışmada özellikle Kayseri'de baskın olan serotipin S. Typhimurium (%68,2) olması dikkat çekmiştir. Ana kaynağın kanatlı hayvanlar olduğu düşünülmüştür (66).

CDC Ulusal Enterik Hastalıklar Sürveyansı, *Salmonella* yıllık raporuna göre 2007 yılında ilk 4 serotip Typhimurium (%16), Enteritidis (%15), Newport (%9) ve Heidelberg (%4) idi (81). 2016'da ise ilk 4 serotip sırası ile Enteritidis (%16.8) Newport (%10.1), Typhimurium (%9.8), Javiana (%5.8) olmuştur (64). 2006–2010 yılları arasında Çin'in Şanghai kentinde diyareli hastalardan toplanan yaklaşık 18 000 dışkı örneğinden 70 *Salmonella* serovarı ve toplam 1484 izolatı

elde edilmiştir. Enteritidis ve Typhimurium, sırasıyla %27,6 ve %25,5 izolasyon oranlarıyla en sık görülen serovarlar olmuştur (82). Türkiye’de 2008-2014 yılları arasında çevresel örneklerden izole edilen 2011 adet *Salmonella* suşu incelenmiş, 75 farklı serotip bulunmuştur. Bunlardan 65’i *Salmonella enterica* subsp. *enterica* alt türündedir. Bir serotip (2 suş) *Salmonella enterica* subsp. *diarizonae*, 8 serotip (12 suş) ise *Salmonella enterica* subsp. *salamae* alt türünde bulunmuştur. En sık saptanan *Salmonella* serotipi *S. Infantis* (%30.6) olmuş, bunu *S. Enteritidis* (%21.8), *S. Typhimurium* (%6.5) ve *S. Kottbus* (%5.2) izlemiştir (83). Bizim çalışmamızda ise suşların %82,8’i *S. Enteritidis* olarak bulunmuştur. 2 hastada *S. Infantis* görülürken, 1’er hastada *S. Typhimurium*, *S. Daytona*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. Hadar*, *S. Kastrup*, *S. Ndolo*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. *salamae* üremesi olmuştur.

Bazı serovarlar dünyanın bir bölgesinde diğerinden daha yaygındır. Örneğin, *S. Enteritidis* Avrupa’da en yaygın serovardır, ancak Afrika’da *S. Typhimurium* çok daha yaygındır. *S. Javiana* sadece Kuzey Amerika’da bulunur. *S. Weltevreden*, Güney Doğu Asya’da deniz ürünleri ve sebzelerde bulunur, ancak nadiren başka yerlerde bulunur (84). Marchello ve ark. derlemesinde Afrika’da yapılan 5 çalışma taranmış ve NTS suşlarının %77.4 *Salmonella Typhimurium*, %17.0 *Salmonella Enteritidis* ve %0.1’ i *Salmonella Dublin* olarak saptanmıştır (85).

Etiyopya’da 2016 yılında yapılan bir çalışmada iki sığır üretim çiftliğinden toplanan numuneler incelenmiş Baskın serotipler *S. Saintpaul* (%32.5), *S. München* (%19.8) ve *S. Larochelle* (%12.8) olarak bulunurken *S. Kastrup* ve *S. London* Etiyopya’da ilk kez izole edilmiştir . Bizim çalışmamızda da 24 yaşında bir erkek hastada *S. Kastrup* üremesi olmuş, Hodkin Lenfoma tanılı nötropenik hasta kaybedilmiştir.

Salmonella Hadar, 1980 yılında yayınlanan bir çalışmada İngiltere ve Galler’deki gıda zehirlenmesi vakalarından izole edilen en yaygın ikinci serotip olarak görülmüştür ve hindiler organizmanın ana rezervuarıdır (86). *Salmonella Hadar*’ın neden olduğu gastroenterit insidansı, dünya çapında son on yılda artarak devam etmektedir. Antimikrobiyallerin kontrolsüz kullanımı, bu serovarin çoklu

ilaç direncinin artmasına katkıda bulunmaktadır. 2007'de Brazilya'da yapılan bir çalışmada toplamda %35,7 *S. Hadar* suşu iki veya daha fazla antimikrobiyal ilaca dirençli bulunmuştur (87). Fransa'da insan ve kümes hayvanı kökenli NTS'larda antimikrobiyal direnç eğilimleri incelenmiş ve *S. Hadar*, 1993 yılında tüm izolatların %1'inden azını oluşturmuştur, ancak 1993 ve 1997 yılları arasında hem insan hem de insan dışı izolatlar hızla artmıştır. *S. Hadar* suşlarında, nalidiksik aside direnç oranları, gıda ve kümes hayvanı sektörlerinde 1993 ve 2000 yılları arasında hızlı bir şekilde yükselmiştir (88). Ülkemizden bir çalışmada çevresel örneklerden izole edilen 2011 *Salmonella* izolatı incelenmiş, izolatların %50.1'i test edilen antimikrobiklerin hepsine duyarlı olarak bulunmuştur. Tek ilaca direnç oranı %15.1 olarak saptanmış; 3'ten fazla antibiyotik grubuna direnç oranı ise %30.9 olarak belirlenmiş ve bu suşlar çok ilaca dirençli (ÇİD) olarak kabul edilmiştir. *S. Hadar* suşlarında ÇİD suş oranı %88.6 ile en yüksek oranda bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda 13 yaşında, kronik granülomatoz hastalık tanısı olan bir erkek hastada *S. Hadar* suşu etken olarak gösterilmiştir. Ampisilin ve siprofloksasine dirençli olarak bulunmuştur. Hastalık iyileşme ile sonuçlanmıştır.

S. enterica subsp. *salamae* sıcak kanlı konaklarda gastroenterite ve bazen de sistemik hastalığa neden olabilir. Ayrıca genç, çok yaşlı veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyondan da sorumlu olabilir. İngiltere ve Galler'de yapılan bir çalışmada bu alt türün enfeksiyonlarının çoğuna gastroenterit eşlik etmekteydi ve sadece birkaç vakada sistemik enfeksiyon belirlendi. Bakteriyemi vakalarının sonucu bazen ölümcül olabilse de, antibiyotik direnci ile ilgili tedaviyi etkileyecek bir sorun görülmemiştir (89). Bazı vakalar sürünge eti tüketimi veya Afrika ülkelerine seyahat ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu serotiplerin kaynakları ve bulaşma yolları dünya çapında hala iyi anlaşılmamıştır (90). Bu serotip bizim çalışmamızda 2 yaşında immün süpresif kullanımı olmayan, polikistik böbrek hastalığı tanılı bir hastada görülmüş ve hastalık iyileşme ile sonuçlanmıştır.

S. Infantis, Avrupa'da NTS enfeksiyonlarında en yaygın dördüncü serovar olarak belirlenmiştir ve piliç kaynakları ile kesin bir ilişkisi vardır (%94). 2020 yılında yayınlanan EFSA raporunda 1040 *S. Infantis* vakası tespit edilmiş ve tüm *Salmonella* serovarlarının %2,5'ünü oluşturmaktadır (67). 2003'ten 2013'e kadar

ABD'de, CDC'ye rapor edilen insanlarda *S. Infantis* enfeksiyonlarının laboratuvar tarafından doğrulanmış insidansı, ortalama 816 vaka ile yıllık 570'ten 1342'ye yükselmiştir (91). *S. Infantis* vakalarının insidansındaki son artışla birlikte, serovar, 2014 yılında ABD'de 7452 doğrulanmış insan salmonelloz vakası arasında en sık görülen altıncı serovar olarak sıralandı. *S. Infantis*'in insan vakaları arasında dördüncü yaygın serovar olduğu Türkiye'de, insan vakalarından elde edilen *Salmonella* izolatlarının % 70'inden fazlası çoklu ilaç direnç profillerine sahip olması, Türkiye'de MDR *Infantis*'in önemini göstermektedir (92). Çalışmamızda 2 erkek hastada *S. Infantis* üremesi olmuştur. Suşlardan biri 2 ilaç (ampisilin ve siprofloksasin) dirençliydi. Diğer suş ise çalışmamızdaki tek MDR olan suştur. Ampisilin, siprofloksasin ve TMP/SMX dirençliydi. Her iki hastalık da iyileşme ile sonuçlandı.

CDC Ulusal Enterik Hastalıklar Sürveyans Raporu'na göre 2016 da doğrulanmış 3 *S. Ndolo* suşu tespit edilmiştir (64). Brezilya'da 2010-2015 yılları arasında 307 *Salmonella* izolatının değerlendirildiği bir çalışmada en sık rastlanan serotip *S. Typhimurium* (%48,4) olurken, ikinci sırada *S. Enteritidis* (%18,3), üçüncü sırada *S. Infantis* (%6,2) yer almıştır. 1 hastada ise *S. Ndolo* etken olarak saptanmıştır (93).

İnvaziv hastalık en yaygın olarak, *Salmonella* Typhimurium, Enteritidis, Dublin ve Isangi gibi NTS serovarlarının endemik olduğu Sahra altı Afrika'da görülür. Yakın zamanda ortaya çıkan oldukça invaziv bir *S. Typhimurium* suşu, ST 313, birinci basamak tedavi olarak önerilenler de dahil olmak üzere birçok antimikrobiyal ajana direnç gösteren büyük NTS salgınlarına neden olmuştur (60). *S. Dublin*, diğer serotiplere göre önemli ölçüde daha yüksek vaka ölüm oranına (%3) sahiptir. *S. Newport*, *S. Typhimurium*'dan önemli ölçüde daha düşük vaka ölüm oranına (%0.3) sahiptir; diğer serotiplerin vaka ölüm oranları, *S. Typhimurium*'unkinden önemli ölçüde farklı değildir (53). Antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlar, daha kötü klinik sonuçlar ve daha yüksek vaka ölümleriyle ilişkilidir. İnvazivlik indeksi olarak adlandırılan invaziv olan toplam izolatların oranını değerlendiren çalışmalar, *Salmonella enterica* serovarları Dublin, Choleraesuis, Heidelberg ve Virchow'u en invaziv olarak tanımlamıştır. Tersine, *Salmonella*

enterica serovar Newport ise, *S. Typhimurium*'dan daha düşük bir bakteriyemi riski ile ilişkilendirilmiştir (60).

Bakteriyel patojenlerde antimikrobiyallere karşı direnç önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çoklu ilaç direnci olan *Salmonella* izolatı sayısı birçok gelişmekte olan ve gelişmiş ülkede artarak devam etmektedir (82,88). Uyanık ve Yazgı'nın Mayıs 2004-Eylül 2007 tarihleri arasında kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* suşunun antimikrobiyal dirençlerinin değerlendirildiği bir çalışmada 35 suşun 17 (%48)'sinde ampisiline karşı direnç saptanırken, diğer antibiyotiklere direnç saptanmamıştır (94). Erdem ve ark. 2000-2002 yılları arasında yaptıkları çalışmada 296 *S. Enteritidis* suşunun %16,6'sı ampisiline dirençli bulunmuştur (66). Gündoğdu ve ark. 2013-2016 yılları arasında Kayseri bölgesinde soyutlanan *Salmonella* servarlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirildiği çalışmada serovarların %55,7'si ampisiline dirençli olarak bulunmuştur. (65). 1996-2007 NARMS raporunda 1050 NTS bakteriyemisi incelenmiş ve ampisiline direnç %19,8 olarak bulunmuştur (68). İngiltere NTS bakteriyemilerinin değerlendirildiği 2004-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada ampisilin dirençli NTS suşu %17 iken, 2009-2012 arası %17,5, 2013-2015 arası ampisilin direnç oranı %16,9 olarak bulunmuştur. Yıllara göre direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (69). 2019 EFSA verilerinde ampisilin direnci % 25,8'dir (95). Bizim çalışmamızda ampisilin direnci %29,3 olarak saptanmıştır. Ampisilin dirençli 17 izolatın 13'ü *S. Enteritidis*, 2'si *S. Infantis*, 1'i *S. Hadar*, 1'i *S. Typhimurium*'dur. Ampisilin direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p: 0,458).

Nontifoidal *Salmonella*'larda, seftriakson direnci 2019'da CDC verilerine göre %3'tür (96). NARMS 2015 raporunda insan izolatları arasında seftriakson direnci 2003 yılında %4,4 ile zirveye ulaştığı ve 2015 yılında insan izolatlarının %3'ünde mevcut olduğu bildirilmiştir (58). EFSA 2019 verilerine göre ise sefotaksim direnci tüm NTS suşları arasında %1,8'dir (95). Fransa'da 2000-2005 yılları arasında saptanan 585 *Salmonella* Newport izolatının 46'sı (%7,9) 3. kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuştur (97). 2006-2014 yılları arasında Tayland'da yapılan bir çalışmada 484 NTS suşu arasında 59'u (%12,2) 3. kuşak

sefalosporinlere dirençli bulunmuştur (98). Mijovic ve ark. çalışmasında, 2005 ve 2010 yıllarında izole edilen *Salmonella* suşlarının direnç oranları karşılaştırılmış seftriakson direnci %1,1'den %2,9'a çıktığı görülmüştür (9). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise; 2004-2007 yılları arasında Erzurum'da yapılan bir çalışmada kan ve dışkı kültürlerinden izole edilen 35 *Salmonella* suşu incelenmiş seftriakson direnci saptanmamıştır. 2013-2016 yılları arasında Kayseri bölgesinden izole edilen *Salmonella* izolatlarının antimikrobiyal direnç profiline bakılmış ve 75 izolatın, %6.3'ü sefotaksime dirençli olarak bulunmuştur. Çalışmamızda seftriakson dirençli izolat saptanmamıştır.

Geleneksel birinci basamak antimikrobiyal ajanlar ampisilin, kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı antimikrobiyal direncin, izolatların önemli bir kısmında meydana geldiği birçok çalışmada bildirilmiştir. NARMS verilerine göre nontifoidal *Salmonella*'ların neden olduğu kan dolaşım efeksiyonlarında trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranı %2.5'tur. (68). Ko-trimoksazol direnci 2019 EFSA raporunda %7,2 bulunmuştur (95). Katiyo ve ark. 2004-2015 yılları arasında İngiltere'de kan kültürlerinde üreyen NTS izolatlarını değerlendirdiği çalışmasında trimetoprim direnci 2004-2008 ve 2009-2012 yılları arasında %11,6 bulunurken 2013-2015 periyodunda %8,7'ye gerilemiştir (69). Ülkemizden bir çalışmada 1996-2006 yılları arasında NTS suşları incelenmiş, çalışma üç döneme ayrılmış. Birinci dönem 1996-1998 arası, ikinci dönem 1999-2001 arası, üçüncü dönem ise 2004-2006 yılları arası olarak belirlenmiştir. Trimetoprim-sülfametoksazol direnç oranları birinci, ikinci ve üçüncü dönemde sırasıyla *S. enteritidis* için %12.2, %17.0 ve %9.3, *S. Typhimurium* için %16.6, %19.2 ve %11.8 ve diğer NTS'ler için %8.0, %15.0 ve %13.8 olarak hesaplanmıştır(99). Bizim çalışmamızda, *S. Infantis* üremesi olan 1 hastada (%1,8) trimetoprim-sülfametoksazol direnci izlenmiştir. Aynı zamanda ampisilin ve siprofloksasin direnci de izlenen bu serotip çalışmamızdaki tek MDR suştur.

EFSA 2018/2019 raporunda tüm NTS suşlarının %13,5'i siprofloksasine dirençli olarak bildirilmiştir (95). 1996-2007, NARMS kapsamında çalışılan suşlarda ise hiçbir invaziv NTS izolatı siprofloksasine dirençli bulunmazken, 28'i (%2,7) nalidiksik aside dirençli bulunmuştur ve bunlardan 23'ünün (%82,1)

siprofloksasin MİK değeri $\geq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ 'dir (68). NARMS 2015 raporuna göre siprofloksasine azalmış direnç, insan *Salmonella* izolatları arasında istikrarlı bir şekilde artarak 2011'de %6'dan 2015'te yaklaşık %14'e iki katından fazla artış sergilemiştir (58). CDC raporunda, NTS için 2019'da siprofloksasin direnç oranı %7'dir (96). Ülkemizde artan siprofloksasin direnci önem teşkil etmektedir. 1996-2006 yılları arasında yurdumuzdan bir çalışmada 2004 öncesi bakılan suşlarda yalnızca 1 suшта siprofloksasin direnci görülürken , 2004-2006 yılları arasında siprofloksasin direnci *S. Enteritidis* için %9.3, *S. Typhimurium* için %11.8 ve diğer NTS'ler için % 6.9 olarak hesaplanmıştır.. Bu durumun sebebi ampirik tedavide son yıllarda siprofloksasin seçiminde artış olarak yorumlanmıştır (99). Bizim çalışmamızda da siprofloksasin direnci % 13,8 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda *S. Enteritidis* ve Non-Enteritidis serovarlar siprofloksasin direnci açısından karşılaştırılmış ve Non-Enteritidis serovarların siprofloksasine direnç oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0,024). *Salmonella* Typhimurium izole edilen bir hastada siprofloksasin tedavisi altında siprofloksasine direnç geliştiği görülmüştür.

Azitromisin direnci ise CDC 2019 verilerine göre %0,5, EFSA 2018/2019 verilerine göre ise %0,8'dir (95,96). Katiyo ve ark. İngiltere'den bildirdiği 2004-2015 yıllarını kapsayan NTS bakteriyemilerinin incelendiği çalışmada rutin olarak 2013 yılından sonra azitromisin direnci bakılmaya başlanmış ve 2013-2015 yılları arasında kandan izole edilen 538 izolatta azitromisine direnç saptanmamıştır (69). Bizim çalışmamızda da kan kültürlerinden izole edilen 58 NTS suşunun hiçbirinde azitromisin direnci görülmemiştir.

Ülkemizden Güleşen ve ark. yaptığı bir çalışmada çevresel örneklerden izole edilen 2011 *Salmonella* izolatı incelenmiş, siprofloksasin direnç oranı %1.4 olarak bulunmuş, orta duyarlılık %32.6 gibi yüksek oranda saptanmıştır. İzolatların %50.1'i test edilen antimikrobiyallerin hepsine duyarlı olarak bulunmuştur. Tek ilaca direnç oranı %15.1 olarak saptanmış; 3 veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç oranı ise %30.9 olarak belirlenmiş ve bu suşlar çok ilaca dirençli (ÇİD) olarak kabul edilmiştir. *S. Hadar* suşlarında ÇİD suş oranı %88.6 ile en yüksek oranda bulunmuştur. Bunu %86.2 ile *S. Infantis* suşları izlemektedir. Tek ilaca en yüksek direnç gösteren serotip %94.9 ile *S. Indiana* olarak bulunmuştur (83).

Brezilya’da 307 izolat ile yapılan bir çalışmada suşların %24,3’ü tüm antibiyotiklere duyarlı iken, %75,7 si bir veya daha fazla antibiyotiğe direnç göstermiştir (93). Şanghay’da 2006-2010 yılları arasında diyareli hastalarda NTS suşları ve antimikrobiyal dirençleri incelenmiş ve suşların %77,6’sı bir veya daha fazla antimikrobiyale dirençli olduğu görülmüştür. Suşların %40,3’ü 3 veya daha fazla antimikrobiyale dirençli bulunmuş ve bu dirençli izolatların %34,4’ü Enteritidis, %33,6’sı Typhimurium olarak belirlenmiştir (82). Çalışmamızda 3 ilaç direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

CDC 2019’da dirençli nontifoidal *Salmonella*’ları ciddi tehditler içerisinde sıralamıştır (96). Bizim çalışmamızda ise izole edilen 58 suşun 40’ı (%69) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. 18 tanesi (%31) ise en az 1 antibiyotiğedirençli bulunmuştur. Toplamda suşların 17’si (%29,3) ampisilin, 1’i (%1,8) trimetoprim-sülfametoksazol, 8’i (%13,8) siprofloksasin dirençli bulunmuştur. Seftriakson direnci hiçbirinde saptanmamıştır. İki grup antibiyotiğe dirençli toplam 6 suş (%10,3) bulunmaktadır. Çalışmamızda GSBL üreten suş bulunmamaktadır.

Salmonella Typhimurium, invaziv hastalığa neden olma olasılığı düşük olarak kabul edilirken, *Salmonella* serovar Heidelberg, Dublin ve Choleraesuis gibi diğer tifoidal olmayan *Salmonella* serovarlarının hastaneye yatış, invaziv hastalık veya ölüme yol açma ihtimali *Salmonella* Typhimurium’dan belirgin şekilde daha olasıdır. *Salmonella* serovar Newport gibi bazı serovarlar, *Salmonella* Typhimurium’dan daha düşük vaka ölüm oranı ile ilişkilidir. *Salmonella* serovarları arasındaki konak özgüllüğündeki farklılıkların nedenleri karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır (61). Bizim çalışmamızda da *Salmonella* serovar Enteritidis ile diğer NTS serovarlarının tedavi sonucunda ölüm ve sağkalım arasındaki ilişkisi değerlendirilmiş ve istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 1,000).

ECDC 2017 Raporu’nda, 30 ülkeden 94,570 vaka bildirdi ve bunların 92,649’u doğrulanmış vaka idi. Sonucu bilinen 62,728 vakadan 156’sının öldüğü bildirildi ve vaka ölüm oranı %0.25’ti (63). ABD’de 2011 yılında gıda kaynaklı patojenler aktif ve pasif sürveyans verileri kullanılarak değerlendirilmiş ve NTS besin kaynaklı hastalığa yol açan ilk 5 patojen arasında ikinci sırada yer almaktadır.

Yıllık 1,027,561 hastalığa neden olurken 19,336 hastane yatışı ve yıllık 378 ölüme neden olmaktadır (100). GBD 2017 çalışmasında iNTS vakalarında ölümlerin 2007'de 71.900 ölümden 2017'de 59.100 ölüme düştüğü tahmin edilmektedir (101). Bizim çalışmamızda verisi olan 56 hastanın, 14'ü bakteriyemi ve ilişkili komplikasyonlar sonucu ölmüştür. NTS bakteriyemisi olan hastaların fatalite hızı %25'tir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde; Aralık 2005- Eylül 2019 tarihleri arasında erişkin ve pediatrik hastaların kan kültürlerinden izole edilen 58 NTS suşu çalışmaya alındı. Suşların serotipleri belirlenerek antimikrobiyallere direnç durumları araştırıldı. Çalışma sonuçları:

1. Hastaların yaş ortalaması, $42,77 \pm 26,15$ (1-83 yaş) bulunmuştur. Çalışmada 36 erkek hasta, 22 kadın hasta bulunmaktadır. Erkeklerin yaş ortalaması $42,63 \pm 28,21$ olarak bulunurken, 22 kadın hastanın yaş ortalaması $43 \pm 23,02$ olarak bulunmuştur.
2. Toplam 58 hastanın 8'i ilkbahar, 12' si yaz, 24'ü sonbahar, 14'ü de kış mevsiminde enfekte olmuştur. Hastaların %41,7'si sonbahar aylarında enfekte olmuştur. Bariz bir mevsimsel dağılım mevcuttur.
3. NTS bakteriyemisi olan 58 hastanın 54'ünde (%93,1) en az 1 komorbidite bulunmaktaydı. Verilerine ulaşılan 49 hastanın 33'ü (%67,3) immünsüpresif tedavi almaktaydı. En fazla kullanılan immünsüpresif tedavi steroidler olarak bulunmuştur.
4. Verisi olan 45 hastanın 16'sında (%35,5) aktif veya geçirilmiş diyare öyküsü bulunmaktadır. Verisi olan 42 hastanın 23'ünde (%51,1) son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü vardır. Verisi olan 41 hastanın 14'ünde (%34,1) antiasit kullanımı bulunmaktadır.
5. Çalışmamızda değerlendirilen 58 adet *Salmonella* suşunun 10 farklı serotipe ayrıldığı saptanmıştır. Bu serotipler *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, *S. Daytona*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. Hadar*, *S. Kastrup*, *S. Ndolo*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. *salamae* olarak belirlenmiştir.

6. En sık rastlanan serotip %82,8 (n=48) ile *S. Enteritidis* olurken, ikinci sırada %3,5 ile *S. Infantis* görülmüştür (n=2). Diğer serotiplerden 1'er tane izole edilmiştir.
7. İzole edilen 58 suşun 40'ı (%69) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. 18 tanesi (%31) ise en az 1 antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Toplamda suşların 17'si (%29,3) ampisilin, 1'i (%1,8) trimetoprim-sülfametoksazol, 8'i (%13,8) siprofloksasin dirençli bulunmuştur. Bir hastada tedavi altında siprofloksasine direnç gelişmiştir. Seftriakson direnci hiçbirinde saptanmamıştır. İki grup antibiyotiğe dirençli toplam 6 suş (%10,3) bulunmaktadır. 3 ilaç direnci olan (MDR) 1 suş (%1,7) mevcuttur. Çalışmamızda GSBL üreten suş bulunmamaktadır.
8. Siprofiloksasin direnci ile etken türünün karşılaştırılmasında, *S. Enteritidis* dışı serovarların daha yüksek oranda siprofiloksasin direncine yol açtığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,024). Ampisilin direnci için iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p: 0,458).
9. 58 hastalığın 14 ü ölümle sonuçlanmıştır, Mortal seyreden hastaların 6'sı ampisilin dirençli, bunlardan 1 tanesi ampisilin ve siprofloksasin dirençlidir. 12 tanesinde *S. Enteritidis* etken olarak izole edilirken, 1 *S. Kastrup*, 1 adet *S. Daytona* üremesi olmuştur.

Sonuç olarak ülkemizde *Salmonella* serotiplerinin dağılımının ve antimikrobiyal direnç oranlarının bilinmesi, hem tedaviye yaklaşım hem de akılcı antibiyotik kullanımı açısından önemlidir. Antibiyotikler hem insanlarda hem de hayvanlarda, uygun endikasyonda ve uygun sürelerde kullanılmadığı sürece toplum sağlığı açısından tehdit oluşturmaya devam edecektir. Dirençli suşların doğru olarak saptanması, ülke çapında izleme programları ile kayıt altına alınması ve takip edilmesi uygun ve rasyonel sağaltım programlarının hayata geçirilmesi insan ve hayvan sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Bu çalışma retrospektif bir

analiz olduğundan hasta bilgilerine erişim kısıtlıdır. Bu nedenle *Salmonella*’lardaki antibiyotik direncinin daha uzun süreli ve çok merkezli çalışmalarla takibine ihtiyaç vardır.



**NONTİFOİDAL SALMONELLALARIN ETKEN OLDUĞU KAN
DOLAŞIM ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ, ETKEN
SEROVARLAR VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI**

Dr. Merve YILDIZ

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Antalya, 2022**

Çalışmada, Aralık 2005- Eylül 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde; erişkin ve pediatrik hastaların kan kültürlerinden izole edilen 58 NTS suşu retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta klinik bilgilerine Mia-Med ve Medi-Hasta bilgi sistemleri kullanılarak erişildi. E-test yöntemi ile ampisilin, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametaksazol ve azitromisin için duyarlılıklar saptandı. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri EUCAST klinik sınır değerlerine göre yorumlandı. Mevcut izolatlar Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarında serotiplendirildi. Toplamda 10 farklı serotip saptanmıştır. Bunlar *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, *S. Daytona*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. Hadar*, *S. Kastrup*, *S. Ndolo*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. *salamae* olarak belirlenmiştir. En sık rastlanan serotip %82,8 (n=48) ile *S. Enteritidis* olurken, ikinci sırada %3,5 ile *S. Infantis* görülmüştür (n=2). Hastaların 54'ünde (%93,1) en az 1 komorbid durum bulunmaktaydı. Verilerine ulaşılan 49 hastanın 33'ü (%67,3) immünsüpresif tedavi almaktaydı. En fazla kullanılan immünsüpresif tedavi steroidler olarak bulunmuştur. İzole edilen 58 suşun 40'ı (%69) tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. 18 tanesi (%31) ise en az 1 antibiyotiğe dirençli bulunmuştur. Toplamda suşların 17'si (%29,3) ampisilin, 1'i (%1,8) trimetoprim-sulfametoksazol, 8'i (%13,8) siprofloksasin dirençli bulunmuştur. Seftriakson direnci hiçbirinde saptanmamıştır. İki grup antibiyotiğe dirençli toplam 6 suş (%10,3) bulunmaktadır. 3 ilaç direnci olan (MDR) 1 suş (%1,7) mevcuttur. Çalışmamızda GSBL üreten suş bulunmamaktadır. Siprofiloksasin direnci

ile etken türünün karşılaştırılmasında, *S. Enteritidis* dışı NTS izolatların daha yüksek oranda siprofiloksasin direncine yol açtığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,024$). Ampisilin için anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p:0,458$). Sonuç olarak iNTS enfeksiyonları, özellikle immünsüpresif hasta grubunu etkileyen, ciddi komplikasyon ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Antibiyotik dirençli NTS enfeksiyonları toplum sağlığını tehdit eden ciddi bir sorundur. Bu dirençli suşların yayılımının önlenmesi için hayvancılık ve gıda hijyeni konusunda alınacak sıkı önlemlere, mümkün olduğu kadar antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ve akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Salmonella* enfeksiyonları, Non-tifoidal *Salmonella*, iNTS, antimikrobiyal direnç

8. ABSTRACT

THE EPIDEMIOLOGY OF BLOOD CIRCULATION INFECTIONS CAUSED BY NONTIFOIDAL SALMONELLAE, CAUSED SEROVARS AND THEIR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY

Merve YILDIZ, M.D.

Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department,

Antalya, 2022

In this study, between December 2005 and September 2019, in Akdeniz University Hospital Central Laboratory Microbiology Unit; 58 NTS strains which isolated from blood cultures of adult and pediatric patients were evaluated retrospectively. Patients clinical information was accessed using Mia-Med and Medi-Patient information systems. Sensitivities of ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and azithromycin were determined by E-test method. Minimum inhibitory concentration (MIC) values were interpreted according to EUCAST clinical breakpoints. Existing isolates were serotyped at the National Enteric Pathogens Reference Laboratory. A total of 10 different serotypes were detected. These are *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, *S. Daytona*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. Hadar*, *S. Kastrup*, *S. Ndolo*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. designated as *salamae*. The most common serotype was *S. Enteritidis* with 82.8% (n=48), while *S. Infantis* was the second most common with 3.5% (n=2). 54 of the patients (93.1%) had at least 1 comorbid condition. Of the 49 patients whose data were available, 33 (67.3%) were receiving immunosuppressive therapy. The most commonly used immunosuppressive therapy was found to be steroids. Forty (69%) of the 58 isolated strains were susceptible to all antibiotics. In total, 17 (29.3%) of the strains were found resistant to ampicillin, 1 (1.8%) to trimethoprim-sulfamethoxazole, 8 (13.8%) to ciprofloxacin. Ceftriaxone resistance was not detected in any of them. There are 6 strains (10.3%) resistant to two groups of antibiotics. There is 1 strain (1.7%) with 3 drug resistance (MDR).

There was no ESBL producing strain in our study. In the comparison of ciprofloxacin resistance and the causative species, it was found that NTS isolates other than *S. Enteritidis* caused a higher rate of ciprofloxacin resistance ($p:0.024$). No significant difference was found for ampicillin ($p:0.458$). In conclusion, iNTS infections are a disease characterized by serious complications and life-threatening infections, especially affecting the immunosuppressive patient group. Antibiotic-resistant NTS infections are a serious problem which threatens public health. In order to prevent the spread of these resistant strains, strict measures to be taken on livestock and food hygiene, limiting the use of antibiotics as much as possible and spreading the rational use of antibiotics are needed.

Keywords: Salmonella infections, Non-typhoidal Salmonella, iNTS, antimicrobial resistance

KAYNAKLAR

1. Smith SI, Seriki A, Ajayi A. Typhoidal and non-typhoidal Salmonella infections in Africa. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Dec 1;35(12):1913–22.
2. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O’Brien SJ, et al. The global burden of nontyphoidal salmonella gastroenteritis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Mar 15;50(6):882–9.
3. Salmonella Homepage | CDC [Internet]. [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/salmonella/index.html>
4. Jorgensen JH, Carroll KC, Pfaller MA, American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. 2015;11th edition.
5. Töreci K, Gedikoğlu S, Erdem B, Erol İ, Sümerkan B, Öngen B, et al. Salmonella. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.59*, .Logos Tıp Yayıncılığı. ; 2013.
6. Lamas A, Miranda JM, Regal P, Vázquez B, Franco CM, Cepeda A. A comprehensive review of non-enterica subspecies of Salmonella enterica. *Microbiological Research*. 2018 Jan 1;206:60–73.
7. John E. Bennett MD, Raphael Dolin MD, Martin J. Blaser MD. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition. 2019.
8. McDermott PF, Zhao S, Tate H. Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal Salmonella. *Microbiology Spectrum*. 2018 Jul 27;6(4).
9. Mijovic G, Andric B, Terzic D, Lopacic M, Dupanovic B. ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF SALMONELLA SPP.: A COMPARISON OF TWO SURVEYS WITH A 5 YEARS INTERVAL. *Journal of IMAB-Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2012;18:1.
10. Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. 872–886 p.
11. Brooks J. THE SAD AND TRAGIC LIFE OF TYPHOID MARY.
12. Marineli F, Tsoucalas G, Karamanou M, Androutsos G. Mary Mallon (1869-1938) and the history of typhoid fever. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013 Mar;26(2):132.
13. Stephen Gillespie, Peter M. Hawkey. Principles And Practice Of Clinical Bacteriology. 2Nd Edition. John Wiley & Sons; 2006.

14. Issenhuth-Jeanjean S, Roggentin P, Mikoleit M, Guibourdenche M, de Pinna E, Nair S, et al. Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Research in Microbiology*. 2014;165(7):526–30.
15. Hastalıkların Sürveyansı ve Kontrolü Projesi B, Mikrobiyoloji Standartları U, Tanı Yaklaşımı S, Yönetimi Ö, Prosedürleri ve Mikrobiyolojik Tanı T, Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı T. LABORATUVAR TANI REHBERİ CİLT I.
16. Jajere SM. A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. *Veterinary World*. 2019;12(4):504.
17. Grimont, P.A.D. and Weill, F.X. (2007) *Antigenic Formulae of the Salmonella Serovars*. 9th Edition, World Health Organization Collaborating Center for Reference and Research on Salmonella, Institut Pasteur, Paris. - References - Scientific Research Publishing.
18. Vugia DJ, Samuel M, Farley MM, Marcus R, Shiferaw B, Shallow S, et al. Invasive *Salmonella* Infections in the United States, FoodNet, 1996–1999: Incidence, Serotype Distribution, and Outcome. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Apr 15;38(Supplement_3):S149–56.
19. Kimura AC, Reddy V, Marcus R, Cieslak PR, Mohle-Boetani JC, Kassenborg HD, et al. Chicken consumption is a newly identified risk factor for sporadic *Salmonella enterica* serotype Enteritidis infections in the United States: a case-control study in FoodNet sites. *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004 Apr 1;38 Suppl 3(SUPPL. 3):S244-52.
20. Snoeyenbos GH, Smyser CF, van Roekel H. *Salmonella* infections of the ovary and peritoneum of chickens. *Aug*;13(3):668–70.
21. Braden CR. *Salmonella enterica* serotype enteritidis and eggs: A national epidemic in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 Aug 15;43(4):512–7.
22. Ebel E, Schlosser W. Estimating the annual fraction of eggs contaminated with *Salmonella enteritidis* in the United States. *International journal of food microbiology*. 2000 Oct 1;61(1):51–62.
23. Vital Signs: Multistate Foodborne Outbreaks — United States, 2010–2014.
24. Jones TF, Ingram LA, Fullerton KE, Marcus R, Anderson BJ, McCarthy P v., et al. A case-control study of the epidemiology of sporadic *Salmonella* infection in infants. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2380–7.

25. Buchan BW, Faron ML, Humphries RM, Dekker J, Ledeboer NA. *Escherichia, Shigella, and Salmonella* | Manual of Clinical Microbiology. 2019.
26. Harris JR, Neil KP, Behravesh CB, Sotir MJ, Angulo FJ. Recent multistate outbreaks of human salmonella infections acquired from turtles: a continuing public health challenge. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010 Feb 15;50(4):554–9.
27. Reptile-Associated Salmonellosis --- Selected States, 1998--2002.
28. Turtle-associated salmonellosis in humans--United States, 2006-2007 - PubMed.
29. Multistate outbreak of human *Salmonella* typhimurium infections associated with aquatic frogs - United States, 2009 - PubMed.
30. Basler C, Bottichio L, Higa J, Prado B, Wong M, Bosch S. Multistate Outbreak of Human *Salmonella* Poona Infections Associated with Pet Turtle Exposure--United States, 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015 Jul 31;64(29):804.
31. Walters MS, Simmons L, Anderson TC, de Ment J, van Zile K, Matthias LP, et al. Outbreaks of salmonellosis from small turtles. *Pediatrics*. 2016 Jan 1;137(1).
32. Mermin J, Hutwagner L, Vugia D, Shallow S, Daily P, Bender J, et al. Reptiles, amphibians, and human *Salmonella* infection: a population-based, case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004 Apr 15;38 Suppl 3(SUPPL. 3).
33. Harris JR, Bergmire-Sweat D, Schlegel JH, Winpisinger KA, Klos RF, Perry C, et al. Multistate outbreak of *Salmonella* infections associated with small turtle exposure, 2007-2008. *Pediatrics*. 2009 Nov;124(5):1388–94.
34. Notes from the field: outbreak of salmonellosis associated with pet turtle exposures--United States, 2011. *undefined*. 2012;
35. McDonagh A, Leibler JH, Mukherjee J, Thachil A, Goodman LB, Riekofski C, et al. Frequent human-poultry interactions and low prevalence of *Salmonella* in backyard chicken flocks in Massachusetts. *Zoonoses and public health*. 2019 Feb 1;66(1):92–100.
36. Occupationally acquired *Salmonella* I 4,12:i:1,2 infection in a phlebotomist--Minnesota, January 2013 - PubMed.
37. Helms M, Simonsen J, Mølbak K. Foodborne bacterial infection and hospitalization: a registry-based study. *Clinical infectious diseases : an*

official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006 Feb 15;42(4):498–506.

38. Gould LH, Walsh KA, Vieira AR, Herman K, Williams IT, Hall AJ, Cole D; Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for foodborne disease outbreaks - United States, 1998-2008. *MMWR Surveill Summ*. 2013 Jun 28;62(2):1-34. PMID: 23804024..
39. Krueger AL, Greene SA, Barzilay EJ, Henao O, Vugia D, Hanna S, et al. Clinical outcomes of nalidixic acid, ceftriaxone, and multidrug-resistant nontyphoidal salmonella infections compared with pansusceptible infections in FoodNet sites, 2006-2008. *Foodborne pathogens and disease*. 2014 May 1;11(5):335–41.
40. Stanaway JD, Parisi A, Sarkar K, Blacker BF, Reiner RC, Hay SI, et al. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Infectious diseases*. 2019 Dec 1;19(12):1312–24.
41. Uche IV, MacLennan CA, Saul A. A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Case Fatality Rates of Invasive Nontyphoidal Salmonella (iNTS) Disease in Africa (1966 to 2014). *PLoS neglected tropical diseases*. 2017 Jan 5;11(1).
42. Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. *The Journal of infection*. 2008 Jun;56(6):413–22.
43. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Septic arthritis due to Salmonella enteritidis associated with infliximab use. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2005;37(4):817–22.
44. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM, et al. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2009 Apr;28(4):331–7.
45. Symmons DPM, Silman AJ. The world of biologics. *Lupus*. 2006;15(3):122–6.
46. Hung TY, Liu MC, Hsu CF, Lin YC. Rotavirus infection increases the risk of bacteremia in children with nontyphoid Salmonella gastroenteritis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2009 Apr;28(4):425–8.

47. Dhanoa A, Fatt QK. Non-typhoidal Salmonella bacteraemia: epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2009 May 18;8.
48. Stanaway JD, Parisi A, Sarkar K, Blacker BF, Reiner RC, Hay SI, et al. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Infectious diseases*. 2019 Dec 1;19(12):1312–24.
49. Uche IV, MacLennan CA, Saul A. A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Case Fatality Rates of Invasive Nontyphoidal Salmonella (iNTS) Disease in Africa (1966 to 2014). *PLoS neglected tropical diseases*. 2017 Jan 5;11(1).
50. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, et al. Nontyphoid Salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1999;28(4):822–7.
51. Zaidi E, Bachur R, Harper M. Non-typhi Salmonella bacteremia in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(12):1073–7.
52. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, Heyderman RS, Gordon MA. Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9835):2489–99.
53. Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, Vugia DJ, Tobin-D'Angelo M, Hurd S, et al. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype. *The Journal of infectious diseases*. 2008 Jul 1;198(1):109–14.
54. Mandal BK, Brennand J. Bacteraemia in salmonellosis: a 15 year retrospective study from a regional infectious diseases unit. *BMJ (Clinical research ed)*. 1988;297(6658):1242–3.
55. Varma JK, Mølbak K, Barrett TJ, Beebe JL, Jones TF, Rabatsky-Ehr T, et al. Antimicrobial-resistant nontyphoidal Salmonella is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. *The Journal of infectious diseases*. 2005 Feb 15;191(4):554–61.
56. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 5th ed. Onul B, editor. Vol. 1. Ankara: Ankara Üniversitessi Basımevi; 1974. 733–769 p.
57. AIDSinfo. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV How to Cite the Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines: Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the

prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents.

58. Mcdermott P. NARMS 2015 Integrated Report. 2015;
59. Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, Keddy KH, Angulo FJ, Crump JA. Global burden of invasive nontyphoidal salmonella disease, 2010. *Emerging Infectious Diseases*. 2015 Jun 1;21(6):941–9.
60. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 | Elsevier Enhanced Reader.
61. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015 Jul 1;28(4):901–37.
62. Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, Vugia DJ, Tobin-D’Angelo M, Hurd S, et al. Salmonellosis Outcomes Differ Substantially by Serotype. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008 Jul 1;198(1):109–14.
63. Salmonellosis - Annual Epidemiological Report for 2017.
64. Center for Emerging Cdcn, Infectious Diseases Z. National Enteric Disease Surveillance: Salmonella Annual Report, 2016. 2016;
65. Gündoğdu A, Kılıç H, Ulu-Kılıç A, Parkan ÖM, Türe Z. Kayseri Bölgesinde Soyutlanan Salmonella Serovarlarının Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Klinik Dergisi*. 2017 Apr 1;30(1):22–6.
66. Erdem B, Ercis S, Hascelik G, Gur D, Gedikoglu S, Aysev AD, et al. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution among Salmonella enterica strains in Turkey, 2000-2002. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005 Mar 17;24(3):220–5.
67. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2021 Dec;19(12).
68. Crump JA, Medalla FM, Joyce KW, Krueger AL, Hoekstra RM, Whichard JM, et al. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal Salmonella enterica isolates in the United States: National Antimicrobial Resistance Monitoring System, 1996 to 2007. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011 Mar;55(3):1148–54.
69. Katiyo S, Muller-Pebody B, Minaji M, Powell D, Johnson AP, de Pinna E, et al. Epidemiology and outcomes of Nontyphoidal Salmonella bacteremias from England, 2004 to 2015. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Jan 1;57(1).

70. (PDF) Ulusal Enterik Patojenler Laboratuvar Surveyans Ağı'na (UEPLA) dahil olan bir üniversite hastanesinin deneyimleri: Dört yıllık Salmonella, Shigella ve Campylobacter verileri.
71. Lal A, Hales S, French N, Baker MG. Seasonality in Human Zoonotic Enteric Diseases: A Systematic Review.
72. Bottone EJ, Wormser GP, Duncanson FP. Nontyphoidal Salmonella bacteremia as an early infection in acquired immunodeficiency syndrome. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1984 Jun 1;2(3):247–50.
73. Gordon MA, Banda HT, Gondwe M, Gordon SB, Boeree MJ, Walsh AL, et al. Non-typhoidal salmonella bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. *AIDS (London, England)*. 2002 Aug 16;16(12):1633–41.
74. Gordon MA, Gordon SB, Musaya L, Zijlstra EE, Molyneux ME, Read RC. Primary macrophages from HIV-infected adults show dysregulated cytokine responses to Salmonella, but normal internalization and killing. *AIDS*. 2007 Dec;21(18):2399–408.
75. Invasive E, Salmonella M, Cid •. Epidemics of Invasive Salmonella enterica Serovar Enteritidis and S. enterica Serovar Typhimurium Infection Associated with Multidrug Resistance among Adults and Children in Malawi. 2008;963.
76. Gilchrist JJ, MacLennan CA. Invasive Nontyphoidal Salmonella Disease in Africa . *EcoSal Plus*. 2019 Feb 6;8(2).
77. Okoro CK, Kingsley RA, Quail MA, Kankwatira AM, Feasey NA, Parkhill J, et al. High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Analysis Distinguishes Recrudescence and Reinfection in Recurrent Invasive Nontyphoidal Salmonella Typhimurium Disease.
78. for Disease Control C. 2014 FoodNet Annual Surveillance Report. 2014;
79. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal* [Internet]. 2017 Feb 23 [cited 2021 Nov 23];15(2). Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4694>
80. Rodriguel DC, Tauxe1 R v, Rowe2 B. International increase in Salmonella enteritidis: A new pandemic? *Epidemiol Infect*. 1990;105:21–7.
81. Salmonella Annual Summary, 2007 National Salmonella Surveillance Data (Laboratory-based Enteric Disease Surveillance, LEDSD). 2011;
82. Zhang J, Jin H, Hu J, Yuan Z, Shi W, Ran L, et al. Serovars and antimicrobial resistance of non-typhoidal Salmonella from human patients in Shanghai. 2022;

83. Güleşen R, Levent B, Üvey M, Bayrak H, Akgeyik M, Halk Sağlığı Kurumu T, et al. 2008-2014 Yılları Arasında Çevresel Örneklerden İzole Edilen Salmonella Suşlarının Serotip Dağılımı ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları Serotype Distribution and Antimicrobial Susceptibilities of Salmonella Strains Recovered From Environmental Samples. 2008;
84. Chimalizeni Y, Kawaza K, Molyneux E. The Epidemiology and Management of Non Typhoidal Salmonella Infections. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010;659:33–46.
85. Marchello CS, Fiorino F, Pettini E, Crump JA. Incidence of non-typhoidal Salmonella invasive disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2021;83:523–32.
86. Rowe B, Hall MLM, Ward LR, de Sa JDH. Epidemic spread of Salmonella hadar in England and Wales. *British Medical Journal*. 1980 Apr 19;280(6221):1065.
87. Pereira CS, de Almeida MTN, Festivo ML, Costa RG, dos Reis EMF, Rodrigues DDP. Salmonella Hadar phage types isolated from different sources of foodchain in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2007;38(4):620–3.
88. Ho IL, Lailler R, Bouvet P, la Vieille S, Gauchard F, De AN. Trends in antimicrobial resistance phenotypes in non-typhoid Salmonellae from human and poultry origins in France. 2000;78.
89. Nair S, Wain J, Connell S, de Pinna E, Peters T. Salmonella enterica subspecies II infections in England and Wales-the use of multilocus sequence typing to assist serovar identification.
90. Antunes P, Campos J, Mourão J, Ribeiro TG, Novais C, Peixe L. SHORT REPORT High occurrence and unusual serotype diversity of non-typhoidal Salmonella in non-clinical niches, Angola. 2022;
91. Center for Emerging Cdcn, Infectious Diseases Z. National Enteric Disease Surveillance: Salmonella Annual Report, 2016. 2016;
92. Ozdemir K, Acar S. Plasmid Profile and Pulsed-Field Gel Electrophoresis Analysis of Salmonella enterica Isolates from Humans in Turkey. *PLoS ONE* [Internet]. 2014;9(5):95976. Available from: www.cdc.gov/pulse.net
93. Oliveira Dos Reis R, Souza N, Cristina M, Cecconi P, Timm L, Ikuta N, et al. *braz j infect dis* 2018;22(5):424-432 Increasing prevalence and dissemination of invasive nontyphoidal Salmonella serotype Typhimurium with multidrug resistance in hospitalized patients from southern Brazil. 2018;
94. Üniversitesi A, Fakültesi T, Dalı MA. Kan ve Dışkı Örneklerinden İzole Edilen Salmonella Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları KAN

VE DIŞKI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA
SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI
ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF SALMONELLA STRAINS
ISOLATED FROM BLOOD AND FAECES SAMPLES M. Hamidullah
UYANIK, Halil YAZGI. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2009;39(2):27–30.

95. Annex B-Antimicrobial resistance in Salmonella spp. Annex to: EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2021. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans. 2021 [cited 2022 Feb 3]; Available from: www.efsa.europa.eu/efsajournal
96. Centers for Disease Control U. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.
97. Egorova S, Timinouni M, Demartin M, Granier SA, Whichard JM, Sangal V, et al. Ceftriaxone-Resistant Salmonella enterica Serotype Newport, France The multidrug-resistant (MDR) Salmonella enterica se-rotype Newport strain that produces CMY-2 β -lactamase.
98. Whistler T, Sapchokul P, McCormick DW, Sangwichian O, Jorakate P, Makprasert S, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of invasive non-typhoidal Salmonellosis in rural Thailand from 2006-2014. America.
99. MUMCUOĞLU İİ, BALABAN N, BARAN I, KARAHAN ZC, KURŐUN ő, BODUR H. Nontifoidal salmonella serotiplerinin sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılıklarındaki deđiőim. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2009;14(4):165–9.
100. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe R v., Widdowson MA, Roy SL, et al. Foodborne illness acquired in the United States-Major pathogens. Emerging Infectious Diseases. 2018 Jan;17(1):7–15.
101. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1736–88.