

Üçüncü Basamak Bir Çocuk Hastanesinde Salmonella Bakteremisi

SALMONELLA BACTERAEMIA IN A TERTIARY CHILDREN'S HOSPITAL

Vassiliki PAPAEVANGELOU,^a Vassiliki SYRIOPOULOU,^a Athina CHARISSIADOU,^b Anastasia PANGALIS,^b Glykeria MOSTROU^a and Maria THEODORIDOU^a

From the ^aFirst Department of Paediatrics, and ^bMicrobiology Department, Athens University "Aghia Sophia" Children's Hospital Athens, GREECE

© Papaevangelou V, Syriopoulou V, Charissiadou A, Pangalis A, Mostrou G and Theodoridou M. Salmonella Bacteraemia in a Tertiary Children's Hospital. Scand J Infect Dis 2004;36:547-551.

Özet

Çocuklarda *Salmonella* bakteremisinin epidemiyoloji, klinik özellikleri ve akıbetini incelemek amacıyla, Temmuz 1990 ve Temmuz 2002 arasında, geriye dönük bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 144 çocukta, toplam 148 bakteremi epizodu tanımlanmıştır. Yıllık insidansın, ≤14 yaşındaki her 100.000 çocuk için 1.6-8.3 arasında değiştiği ve yaz aylarında olgu sayısının, kışa göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Baktereminin nedeni, 22 çocukta *Salmonella typhi* ve 122'sinde de *S. non-typhi* olarak belirlenmiştir. En sık izole edilen serotip, *Salmonella enteritidis* olmuştur. *Salmonella* izolatlarının %28.5'inde ampisiline direnç saptanırken, tüm *S. typhi* izolatlarının, sık kullanılan antibiyotiklere duyarlı olduğu görülmüştür. Ortalama yaş 40.3 aydır (50 gün-14 yaş). *S. typhi* bakteremisi olan çocukların, *S. non-typhi* bakteremisi olanlara göre daha büyük oldukları saptanmıştır (sırasıyla 7.8 ve 2.4 yaş, p<0.01). Çocuklardan 11'inde bağışıklığın baskılanmış olduğu belirlenmiştir. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda, normal çocuklara göre ateş daha uzun sürmüş, hastanede yatış süresi daha uzun olmuş ve nüks oranları daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Dört çocukta komplikasyon gelişmiş, bunların biri ölmüştür. Bölgemizde, *S. typhi* bakteremisinin insidansı giderek düşmekle birlikte, *non-typhi* kökenleri, halen ciddi morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.

Abstract

A retrospective study was conducted between July 1990 and July 2002 to investigate the epidemiology, clinical characteristics, and the outcome of *Salmonella* bacteraemia in children. A total of 148 episodes of bacteraemia were identified in 144 children. The annual incidence ranged from 1.6 to 8.3 cases per 100.000 children ≤14 y of age, and higher numbers of cases occurred in summer than in winter months. In 22 children the bacteraemia was caused by *Salmonella typhi* and in 122 by *S. non-typhi*. *Salmonella enteritidis* was the most common serotype isolated. Resistance to ampicillin was exhibited by 28.5% of *Salmonella* isolates, whereas all *S. typhi* isolates were susceptible to commonly used antibiotics. The mean age was 40.3 months (range 50 d to 14 y). Children with *S. typhi* bacteraemia were significantly older than children with *S. non-typhi* bacteraemia (7.8 vs 2.4 y, p<0.01). 11 children were immunosuppressed. The immunosuppressed children had longer duration of fever, longer hospitalization stay, and higher relapse rates compared to normal children (p<0.05). Four children developed complications and 1 died. Although the incidence of *S. typhi* bacteraemia is decreasing, the *non-typhi* species continue to cause significant morbidity in our geographical region.

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:75-80

Salmonellaların neden olduğu enfeksiyonlar, ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam etmektedir. *Salmonella* genellikle kendi kendini sınırlayan hafif bir gastroenterite yol açar. İnsanlarda salmonelloz, barsak dışı fokal enfeksiyonlar ve bakteremi gibi daha ciddi klinik tablolar şeklinde de ortaya çıkabilir. Bağışık yetmezliği olan hastalar ve bebeklerde invaziv enfeksiyon gelişme riski yüksektir. Son 10 yılda,

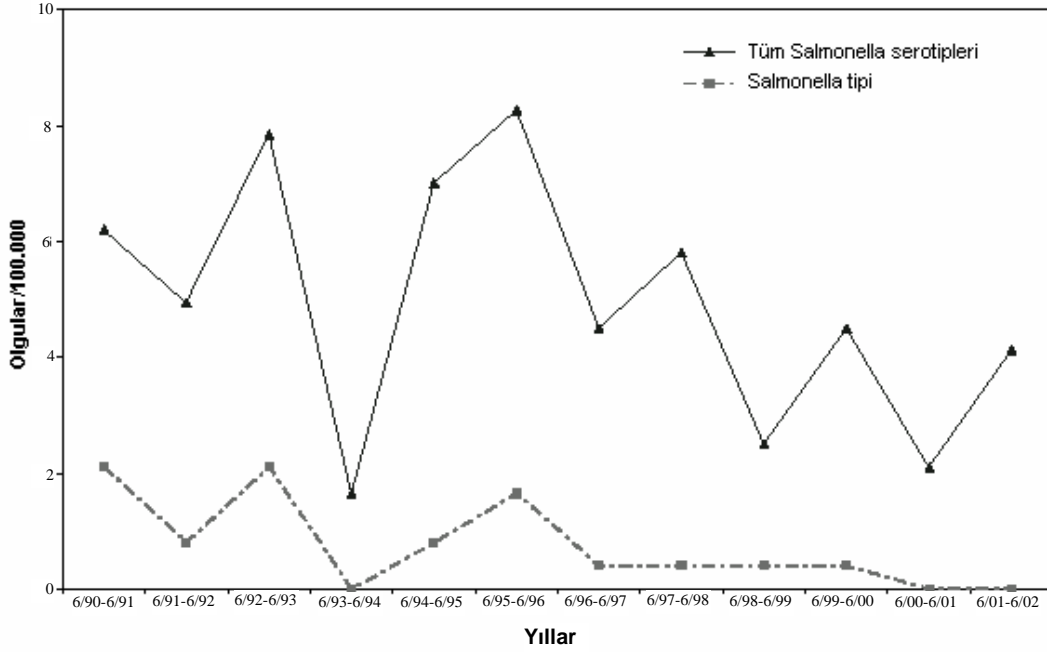
tüm dünyada, *Salmonella* bakteremisi insidansında bir artış gözlenmiştir.¹⁻³ Daha da önemlisi, çoklu ilaç direnci bulunan salmonellaların oranı da tehlike sinyalleri vermektedir.⁴⁻⁶

Bu makalede, Yunanistan'da bulunan 3. basamak bir çocuk hastanesinde yatan 148 *Salmonella* bakteremisi olgusunun, epidemiyolojik ve klinik özellikleri, akıbetleri ve mikrobiyolojik özellikleri sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu geriye dönük çalışma, Atina metropolünde yaşayan toplumun yaklaşık %45'ine hizmet veren ve yılda 15.000 çocuğun başvurduğu önemli bir sevk merkezi olan Aghia Sophia Çocuk Hastane-

Yazışma Adresi/Correspondence: Maria THEODORIDOU
First Department of Paediatrics,
Aghia Sophia Children's Hospital,
Thivon and Levadias Street, Athens,
GR-11527, GREECE
alexandratheo@yahoo.gr



Şekil 1. Haziran 1990-Haziran 2002 tarihleri arasındaki dönemde <14 yaşındaki çocuklarda Salmonella bakteremisinin yıllık insidansı.

si'nde yürütülmüştür. Bu hastanede, 1 Haziran 1990 ile 31 Mayıs 2002 tarihleri arasında yatırılmış olan *Salmonella* bakteremili tüm çocukların laboratuvar ve tıbbi kayıtları gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir. Elde edilen bilgiler, yaş, cinsiyet, klinik görünüm, zemindeki hastalıklar, yolculuk öyküsü, tedavi ve akıbet unsurlarını kapsamaktadır. Kan kültürleri, BACTEC 9240 sistemi (Becton Dickinson, Maryland, ABD) kullanılarak yapılmıştır. *Salmonella* kökenleri, API20E (BioMerieux, Fransa) ile tanımlanmış ve lam aglütinasyonu (BioRad, Fransa) ile serogruplarına ve serotiplerine ayrılmıştır. Kökenlerin, sık kullanılan antimikrobilyallere duyarlılıkları, NCCLS standartlarına göre Kirby-Bauer yöntemi ile değerlendirilmiştir.⁷

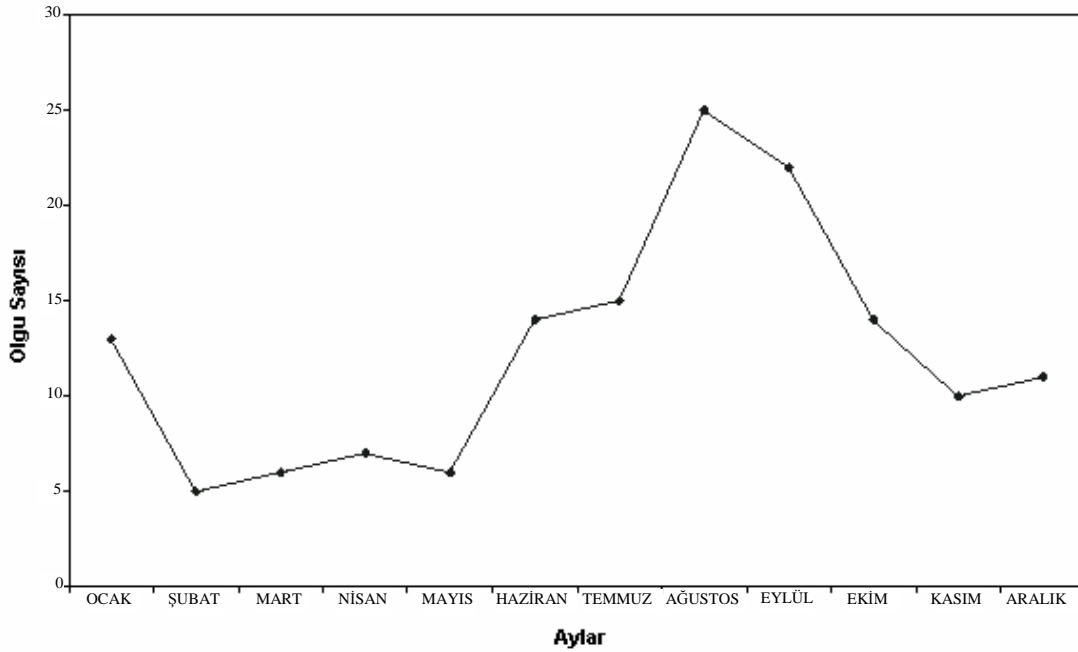
İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Student t testi, nitel değişkenler içinse X^2 testi kullanılmıştır. *Salmonella* bakteremisinin yıllık insidansı, hastanenin hizmet verdiği, 14 yaşından küçük her 100.000 hasta için hesaplanmıştır. Toplama ilişkin rakamlar, son nüfus sayımına göre (2001) verilmiştir.

Bulgular

Epidemiyoloji

Çalışma dönemi boyunca, 14 çocukta toplam 148 *Salmonella* bakteremisi epizodu tanımlanmıştır. Erkek çocuklar, kızlara göre sayıca üstün bulunmuştur (1.3:1). Çocukların ortalama yaşı 40.3 aydır (50 gün-14 yaş). Olguların, muhtemelen 1'i hariç tümü, hastalığı Yunanistan'da almıştır; istisnai olgunun, yakın zamanda Mısır'a yolculuk öyküsü vardır. Sekiz çocuğun, yakın tarihlerde (<1 ay), başka nedenlerle (elektif cerrahi, prematürite) hastanede yatmış olmaları, enfeksiyonun hastanede edinilmiş olabileceğini akla getirmektedir. Dört çocukta, ailede, dışkı kültürü ile kanıtlanmış *Salmonella* gastroenteriti öyküsü vardır. *Salmonella* bakteremisinin insidansı, ≤14 yaşındaki her 100.000 çocuk için 1.6-8.3 arasında değişmektedir; *Salmonella typhi* bakteremisinin insidansı, 1997'den sonra azalmıştır ve bildirilen son olgu 1999 yılına aittir (Şekil 1). *Salmonella* bakteremisinin mevsimsel değişimi, Şekil 2'de gösterilmiştir. En çok olgu yazın, en az sayıda olgu ise kış ve bahar aylarında görülmüştür. *S. typhi*, 22



Şekil 2. Hasta grubunu oluşturan 144 çocukta Salmonella bakteremisinin mevsimsel dağılımı.

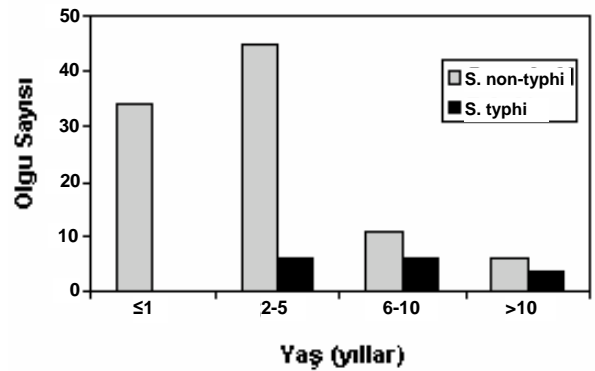
olgudan (%15.2), *non-typhi* türleri ise 122 olgudan (%84.8) izole edilmiştir. *S. typhi* bakteremisi olan çocuklar, *S. non-typhi* bakteremisi olanlara göre anlamlı ölçüde daha büyüktür (sırasıyla 7.8 yaş ve 2.4 yaş, $p < 0.01$). Şekil 3'de gösterildiği gibi, *S. non-typhi* bakteremisi olgularının %35'i, ≤ 1 yaşındaki çocuklarda ortaya çıkarken, *S. typhi* bakteremili olguların tümü, ≥ 2 yaşındaki çocuklarda görülmüştür.

Mikrobiyolojik veriler

Tablo 1'de, serogruplar/serotipler ve kandan izole edilen *Salmonella* kökenlerinin, sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıkları görülmektedir. En sık izole edilen serotip *S. enteritidis* olmuş, bunu *S. typhi* izlemiştir. *Salmonella* kökenlerinin %28.5'inin ampisiline dirençli, buna karşılık, tüm *S. typhi* kökenlerinin, incelenen tüm antibiyotiklere duyarlı oldukları dikkati çeken bir bulgudur. Dışkı kültürleri de incelenen 107 çocuğun 68'inde, dışkıda da *Salmonella* üremiştir.

Klinik özellikler ve akıbet

Bakteremili 144 çocuğun 112'sinde tıbbi kayıtlar bulunabilmiş ve gözden geçirilmiştir. Başvu-



Şekil 3. Salmonella bakteremisinin yaşa göre dağılımı.

ru anında hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. On dört çocukta zeminde bir başka hastalık saptanmıştır; bunların 4'ü akut lenfoblastik lösemi, 2'si orak hücreli anemi, 2'si kombine bağışık yetmezlik, 2'si immünsüpresif ilaç kullanımı sırasında otoimmün hastalık, 1'i HIV enfeksiyonu, 1'i kardiyomiyopati, 1'i Fallot tetralojisi ve 1'i de suççeği şeklinde sıralanabilir. Çocukların %97'sinde ateş olduğu ve başlangıçtan başvuru anına dek ortalama 3.95 gündür devam ettiği saptanmıştır. Çocukların %77'sinde diyare

Tablo 1. Kandan izole edilen *Salmonella* kökenlerinin, sık kullanılan antibiyotiklere direnci.

Serogrup/serotip (s)	Ampisilin s (%)	Kloramfenikol s (%)	TMP-SMZ s (%)	Sefotaksim s (%)	Gentamisin s (%)
D Grubu (95)					
S. typhi (22)	0	0	0	0	0
S. enteritidis (55)	22 (15.3)	0	0	1 (0.7)	0
Diğer (18)	8 (5.5)	0	0	1 (0.7)	0
B Grubu (23)					
S. typhimurium (9)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
S. paratyphi B (3)	0	0	0	0	0
S. bredney (2)	0	0	0	0	0
Diğer (9)	2 (1.4)	2 (1.4)	6 (4.2)	0	0
C Grubu (17)					
S. newport (2)	0	0	0	0	1 (0.7)
S. infantiss(1)	0	0	0	0	0
Diğer (14)	5 (3.5)	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0
Salmonella spp. (9)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
Toplam (144)	41 (28.5)	7 (4.9)	10 (6.9)	4 (2.8)	2 (1.4)

TMP-SMZ = Trimetoprim-sülfametoksazol.

vardır. *S. typhi* bakteremisi olan çocuklarda kusma, *S. non-typhi* enfeksiyonuna göre daha sık gözlenmiştir (sırasıyla %29 ve %15; p anlamlı değil). Kanlı diyare ise, *S. typhi*'de, *S. non-typhi* enfeksiyonlarına göre daha sık ortaya çıkmıştır (sırasıyla %7 ve %23; p anlamlı değil). Antimikrobiyal tedavi rejimi, her çocuğun hekimi tarafından seçilmiş ve izole edilen kökenlerin duyarlılığına ve hastalığın şiddetine göre kararlaştırılmıştır. Kullanılan antibiyotikler 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, ampisilin, trimetoprim-sülfametok-sazol, kloramfenikol ve bunların kombinasyonları şeklinde sıralanabilir.

Çocukların çoğunluğunda hastalık olaysız seyretmiş ve antimikrobiyal tedaviye yanıt alınmıştır. Normal ve bağışık yetmezliği olan çocuklarda, tedaviye başlandıktan sonra ateşin ortalama süresi sırasıyla 3.3 ve 7 gün ($p < 0.05$) ve hastanede kalış süresi 5.4 ve 17 gün ($p < 0.05$) bulunmuştur. Bağışık yetmezliği olan çocuklarda hastalığın yineleme olasılığı da yüksektir; tedavi sonlandıktan sonra, bağışık yetmezliği olan 11 çocuktan 2'sinde nüks görülürken, bağışıklığı yeterli 101 çocukta nüks sayısı sadece 1 ($p < 0.001$)'dir. HIV enfeksiyonu olan 1 çocukta, 9 aylık bir süre içinde 4 bakteremi epizodu gözlenmiş ve bağışık yetmezliği olan başka bir çocukta, ilk epizodun tedavisi tamamlandıktan

Tablo 2. *Salmonella* bakteremisi olan 122 çocukta klinik ve laboratuvar bulguları.

Klinik	s (%)
Yaş, ortalama (aralık), aylar	40.3 (50 g-14 y)
Cinsiyet, E/K	64/48
Ateş $>39^{\circ}\text{C}$	109 (97.3)
Diyare	86 (76.7)
Kanlı dışkı	24 (21.4)
Kusma	19 (16.9)
Dehidrasyon	13 (11.6)
Zeminde hastalık	14 (9.7)
Hematolojik malinite	4
Bağışık yetmezlik	5
Orak hücreli anemi	2
Diğer	3
Nüks	3
Komplikasyonlar	5
Laboratuvar	Ortalama (aralık)
Hemoglobin (g/dL)	12.50 (7.6-13.8)
Lökositler x 1000/mm ³	11.3 (1.3-33.0)
Polimorf nüveli hücreler (%)	58% (16-98)
Trombositler/mm ³ x 1000	285 (180-440)
Sedimentasyon (mm/sa)	72.5 (36.4-93.5)
CRP (mg/dL)	83.9 (10-397)

tan 4 hafta sonra 2. bir bakteremi epizodu olmuştur. Beş çocukta komplikasyon gelişmiştir; bunlar 1 apandisit, 1 kolanjit, 1 artrit, 1 menenjit şeklinde

sıralanabilir. Şiddetli kombine bağışık yetmezliği olan 15 aylık bir çocuk ise ölmüştür.

Tartışma

Bu makalede sunulan veriler, bulunduğumuz coğrafi alanda, çocuklardaki *Salmonella* bakteremilerinin epidemiyolojik, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. *S. typhi* insidansı azalmaktaysa da, *non-typhi* türleri, yıllık insidansları değişmek üzere, halen önemli bir morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hastanemizde, 1996'dan bu yana tifo insidansının azaldığı bilinmektedir; son tifo olgusu 1999'da bildirilmiştir. Bu olgu, kendi ülkesi olan Mısır'da yaz tatilini geçirip, dönmüş olan küçük bir çocuktur. Dolayısıyla, bunun, ülke dışında edinilmiş bir olgu olduğu varsayılabilir. Hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarından edinilmiş yayınlanmamış verilere göre, son 10 yılda yapılmış olan 69.000 dışkı kültüründen 3829'unda *Salmonella* izole edilmiştir; bunların sadece 9 (%0.23)'u *S. typhi*'dir. Bu 9 çocuğun 4'ünün ülke dışında yaşıyor veya yakın zamanda ülke dışına çıkmış olması dikkate değerdir. *Salmonella* bakteremisinin, daha çok okul öncesi küçük çocuklarda bulunduğu belirlenmiştir. Çocukların ortalama yaşı 3.3 bulunmuştur ve hastaların neredeyse üçte biri bebektir. Daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde, *S. typhi* bakteremisi olan çocukların, *non-typhi* bakteremisi olanlara göre daha büyük oldukları saptanmıştır.^{8,9} *Non-typhi* bakteremisi olguların çoğu yaz aylarında ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada ve başka araştırmalarda gösterilmiş olan mevsimsel değişkenlik, olasılıkla, Yunanistan'daki gıda kaynaklı hastalıkların en yüksek insidansa ulaştığı dönemi yansıtmaktadır.¹⁰

Salmonella gastroenteriti geçiren ve zeminde belirli bazı hastalıkları olan çocuklarda, bakteremi ve barsak dışı fokal enfeksiyonların gelişme riskinin yüksek olduğu iyi bilinmektedir.¹¹ Bizim çalışmamızda, çocukların yaklaşık %10'unda, zeminde önemli bir başka hastalık bulunduğu belirlenmiştir. Bağışıklığın baskılanması, sadece *Salmonella* bakteremisi gelişme riskini arttırmakla

kalmaz, hastanın akıbetini de etkiler. Geçmişte edinilen deneyimlerle uyumlu olarak, bu çalışmada da, bağışıklığı baskılanmış çocuklarda, ateşin ve hastanede yatışın süresinin daha uzun ve nüks oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹² Bu çalışmada, *Salmonella* bakteremisi ile ilişkili risk faktörlerini tanımlamak amacıyla yapılmamışsa da, bazı olguların yakın zamanda hastanede yatmış oldukları ve ailelerinde, yakın zamanda geçirilmiş *Salmonella* gastroenteriti öyküsü olduğu gözlemlenmiştir.

Salmonella enfeksiyonlarından en sık sorumlu olan serotipler, zaman içinde ve bir coğrafi bölgeden diğerine değişkenlik gösterebilir. Başka ülkelerde yapılmış olan çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmada da bakteremiye en sık neden olan serotipin *S. enteritidis* olduğu belirlenmiştir.¹³ Bu çalışmada, *S. typhi* bakteremisinin insidansında bir azalma olduğu gözlenmiş olmakla birlikte, yine de, izole edilen serotipler arasında 2. sırada yer aldığı dikkati çekmektedir. Çalışmada elde edilen bir diğer ilginç bulgu da, kandan izole edilen *S. typhi* serotiplerinin, sık kullanılan antimikrobiyallerin hiçbirine dirençli olmamasıdır. Buna karşılık, 122 *non-typhi* serotipinin 41 (%33.6)'inin, ampiciline, az sayıda kökenin de kloramfenikol ve kotrimoksazole dirençli oldukları görülmüştür. Başka ülkelerden bildirilenlerin aksine, bizim çalışmamızda 3. kuşak sefalosporinlere önemli ölçüde direnç saptanmamıştır.^{4,6}

Başka çalışmalarda olduğu gibi, olgularımızın çoğunda hastalık, olaysız seyretmiştir.⁹ Bir bebekte menenjit görülmüş, ancak uzun süreli parenteral antibiyotik tedavisine iyi yanıt alınmıştır. Nüks oranı düşük (%2) bulunmuştur. Ölen tek çocukta, şiddetli kombine bağışık yetmezlik vardır ve hasta, uygun antibiyotik tedavisine yanıt verememiştir. Çalışmadaki mortalite oranı (%0.7), başka ülkelerdekine göre düşüktür.^{14,15}

Sonuç olarak, bulunduğumuz coğrafi bölgede, *S. typhi* bakteremisinin insidansı giderek azalmaktadır. Ancak, *non-typhi* salmonellalar, özellikle de egemen olan *S. enteritidis*, halen önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Olsen SJ, Bishop R, Brenner FW, Roels TH, Bean N, Tauxe RV, et al. The changing epidemiology of Salmonella: trends in serotypes isolated from humans in the USA, 1987-1997. *JID* 2001;183:753-61.
2. Schutze GE, Schutze SE, Kirby RS. Extraintestinal salmonellosis in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:482-5.
3. Yagupsky P, Maimon N, Dagan R. Increasing incidence of nontyphi Salmonella bacteraemia among children living in southern Israel. *Int J Infect Dis* 2002;6:94-7.
4. Herikstad H, Hayes PS, Hogan J, Floyd P, Snyder L, Angulo FJ. Ceftriaxone-resistant Salmonella in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:90-5.
5. Gales AC, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. Salmonella spp. isolates causing bloodstream infections in Latin America: report of antimicrobial activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:31-8.
6. Lee CY, Chiu CH, Chuang YY, Su LH, Wu TL, Chang LY, et al. Multidrug-resistant non-typhoid Salmonella infections in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:7-84.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standard M2-A7: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 2000; 7th ed. NCCLS, Wayne, Pa.
8. Levine MM. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin S, Mortimer E, eds. *Vaccines*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.601.
9. Sinha A, Sazawal S, Kumar R, Sood S, Reddaiah VP, Singh B, et al. Typhoid fever in children aged less than 5 y. *Lancet* 1999;354:734-7.
10. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, et al. Non-typhoid Salmonella bacteraemia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis* 1999;28:822-7.
11. Sirinavin S, Jayanetra P, Lolekha S, Layangkul T. Predictors for extraintestinal infection in Salmonella enteritis in Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:44-8.
12. Yang YJ, Huang MC, Wang SM, Wu JJ, Cheng CP, Liu CC. Analysis of risk factors for bacteraemia in children with non-typhoidal Salmonella gastroenteritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:290-3.
13. Stephen JM, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Salmonella bloodstream infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:395-405.
14. Sirinavin S, Chiemchanya S, Vorachit M. Systemic nontyphoidal Salmonella infection in normal infants in Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:581-7.
15. Roanova MT, Paganini H, Bologna R, Lopardo H, Ensink G. Risk factors for mortality caused by non-typhoidal Salmonella sp. in children. *Int J Infect Dis* 2002;6:187- 90.

Orijinal İngilizce şekli Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Taylor & Francis sorumluluk kabul etmemektedir.
Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Taylor & Francis.