BÖLÜM 27

SALMONELLA VE ENFEKSİYONLARI

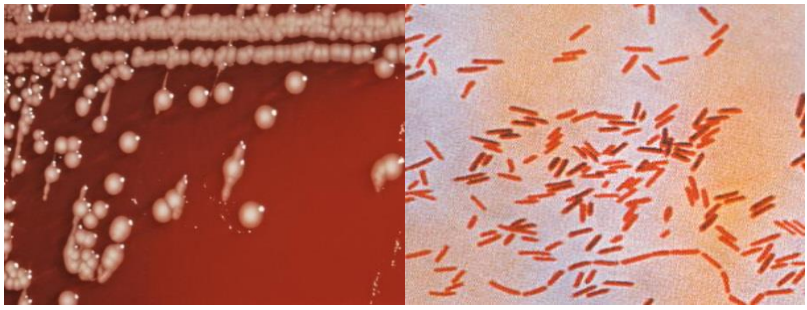
Dr. Öğr. Üyesi. Nesrin ÇAKICI[1]

[1] Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale/TÜRKİYE
ORCID: 0000-0001-8662-7215

1. Salmonella

Salmonelloz hastalığının etkeni olan *salmonella* bakterisi Enterobactericeae familyasında bulunan yaklaşık 2-5 µm boyunda, poeritrik kirpikli, çoğu hareketli, fakültatif anaerob, spor oluşturmayan Gram negatif basillerdir. En iyi üreme sıcaklığı 37 ºC olmakla birlikte 20-42 ºC arasında, pH 7.4'de üreyebilirler (Wang ve ark, 2020).

Salmonella'lar insan ve birçok hayvan türünün gastrointestinal sisteminde bulunurlar. İnsan veya hayvan dışkısı ile çevreye atıldıktan sonra uygun koşullar altında suda haftalarca, toprakta yıllarca uzun süre canlı kalabilir. İnsanların tükettiği kontamine su ve yiyeceklerle alınarak mideye gelirler. Mide asitine duyarlı olmakla birlikte bol besin maddesi veya içeceklerle birlikte alındığında, antiasit kullanılan durumlarda mideyi geçebilir. *Salmonella* cinsi dünyanın tüm bölgelerinde hastalık, ölüm ve hastalık yüküne neden olan en yaygın gıda kaynaklı patojenleri temsil eder. *Salmonella* enfeksiyonları dünya çapında halk sağlığı, hayvanlar ve gıda endüstrisi açısından büyük bir endişe kaynağıdır (Wang ve ark, 2020).



Resim 1. *Salmonella* spp. Kanlı agar ve mikroskop görüntüsü

Salmonella bongori ve Salmonella enterica olmak üzere iki türü mevcuttur. S. enterica 6 adet alt tür (S. e. enterica, S. e. salame, S. e. arizonae, S. e. diarizonae, S. e. houtenae ve S. e. indica), somatik ve kirpik antijenlerine göre 2600'den fazla serotip (serovar) içermektedir. S. enterica en patojenik tür olarak kabul edilmektedir (Brenner ve ark, 2000; Cobo-Simon ve ark, 2023).

Salmonella enterica subsp. *enterica* dünya çapında en önemli gıda kaynaklı patojenlerden biridir ve bulaşıcı gastroenteritin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Vakalar çoğunlukla yumurta ve çiğ tavuk gibi kümes hayvanı ürünleri başta olmak üzere hayvansal kökenli gıdaların tüketimiyle ilişkilidir (Braden ve ark. 2006). İnsanlardan elde edilebilen izolatların çok büyük bir kısmı (> %99.5) *S. enterica* alt türüdür. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık kontrol ve

önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) bu karmaşıklığı sadeleştirmek amacıyla *Salmonella* türlerinin yalnızca cins ve serovarları ile anılmasını önerir. Örneğin, teknik olarak daha doğru olması gereken "*Salmonella enterica* alt tür enterica serovar typhi" yerine "*Salmonella typhi*" olarak anılması önerilir (Su ve Chiu, 2007; Ryanve ark, 2017).

Salmonella türleri hücre içi patojenlerdir. İnsanlarda yol açtıkları hastalıklara göre *Salmonella* bakterileri iki gruba ayrılır: Bunlar tifo hastalığına sebep olan ve tifo dışı hastalıklardan sorumlu olan *Salmonella* serotipleridir. Tifo hastalığının etkenleri (tifoidal etkenler) *Salmonella enterica* serovar typhi (*S. typhi*), paratyphi (*S. paratyphi*) ve Sendai (*S. sendai*) serovarlarıdır (Wain ve ark, 2015; Coburn ve ark. 2007).

Tifo hastalığında *S. typhi* ve diğer tifoidal bakteriler kontamine gıda veya suyun yutulmasının ardından etken bağırsak epitelini geçer ve karaciğer, dalak, kemik iliği ve safra kesesi dahil olmak üzere sistemik bölgelere yayılır. Tifo semptomları tipik olarak alımdan 10-14 gün sonra gelişir ve ateş, baş ağrısı, kas ağrıları, mide ağrısı ve kabızlık veya ishali içerir. *S. paratyphi* enfeksiyonu belirtileri tifoya benzer ancak genellikle daha hafiftir. Akut hastalığın iyileşmesinin ardından enfekte bireylerin yaklaşık %3-5'i birkaç aydan bir yıla kadar *S. typhi* yaymaya devam edecektir . Kronik taşıyıcılıkta *S. typhi* ve *S. paratyphi* A safra kesesinde asemptomatik olarak varlığını sürdürebilir (Johnson ve ark, 2018).

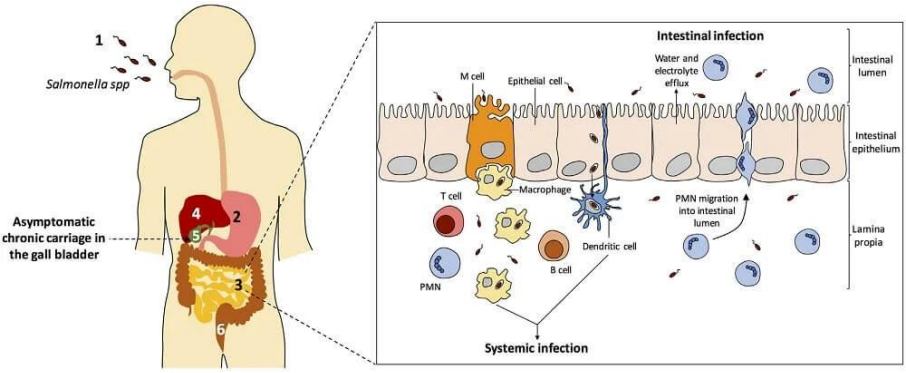
En yaygın tifo dışı serovarlar typhimurium (*S. typhimurium*), enteritidis (*S. enteritidis*) ve dublin'dir (*S. dublin*) (Balasubramanian ve ark, 2019). Tifo dışı *Salmonella* enfeksiyonları normalde gastroenterit, ishal ve ateş (neredeyse her zaman mevcuttur) ile sonuçlanır ve ölüm oranı düşüktür (Adams ve ark, 2016). İshal hastalığına ek olarak, tifo dışı *Salmonella* enfeksiyonları normalde steril olan bölgeleri istila ederek bakteriyemi, menenjit ve diğer lokal enfeksiyonlarla sonuçlanabilir. İnvaziv tifo dışı *Salmonella* hastalığı genellikle sıtmaya ve diğer ateşli hastalıklara benzer spesifik olmayan ateşin varlığı ile karakterize edilir ve bu da klinik olarak ayırt edilemez ve invaziv olmayan enfeksiyonlara göre daha yüksek vaka ölümüyle sonuçlanır (Crump ve ark, 2015; Stanaway ve ark. 2019).

Tifo olmayan *Salmonella* serotipleriyle enfeksiyon genellikle gıda zehirlenmesine neden olur. Tipik olarak kontamine su, meyveler, deniz ürünleri, sebzeler ve et, özellikle de kümes hayvanları yoluyla ağızdan alınan bir akut gastroenterittir. Enfeksiyon genellikle bir kişi yüksek konsantrasyonda bakteri içeren yiyecekleri yediğinde ortaya çıkar. Kontamine yiyecek veya su yoluyla

alımın ardından kuluçka süresi 4 ila 72 saat arasında değişebilir ve ateş, titreme, bulantı ve kusma, karın krampları ve ishal gibi akut semptomlar gözlemlenebilir. Bebekler ve küçük çocuklar enfeksiyona karşı çok daha hassastırlar ve az sayıda bakterinin sindirilmesiyle kolayca enfekte olurlar (Chen ve ark, 2013; Li ve ark, 2016).

Temiz su kaynaklarının ve sanitasyon eksikliği nedeniyle, tifo dışı *Salmonella* gastroenteritinin neden olduğu ölümler çoğunlukla gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir, ancak gelişmiş ülkelerde de oldukça önemlidir (Gal-Mor ve ark, 2014). Tifo dışı *Salmonella* dünya çapında her yıl yaklaşık 93 milyon gastroenterit vakasına ve 155.000 ölüme neden olmaktadır. Hastalığın ortaya çıkışı ilgili serotipe, virülans faktörlerine, enfektif doza ve konakçının bağışıklığına bağlıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, çocuklar ve yaşlılar daha duyarlı olma eğilimindedir ve sepsis dahil daha ciddi klinik semptomlara maruz kalırlar (Jajere, ve ark, 2019). Diğer durumlarda enfeksiyon, konakçıda kronik asemptomatik taşıyıcılığa neden olabilir. *S. enteritidis* ve *S. typhimurium* serotipleri insanlarda salmonellozun en sık görülen nedenleridir. *Bununla birlikte, Salmonella heidelberg, Salmonella javiana, Salmonella infantis* ve *Salmonella thompson* gibi yeni ortaya çıkan serotiplerin Amerika Birleşik Devletleri'nde insanları enfekte ettiği ve kümes hayvanı üretim zincirinin belirli bölümlerinde daha yaygın hale geldiği rapor edilmiştir (Castro-Vargas ve ark; 2020).

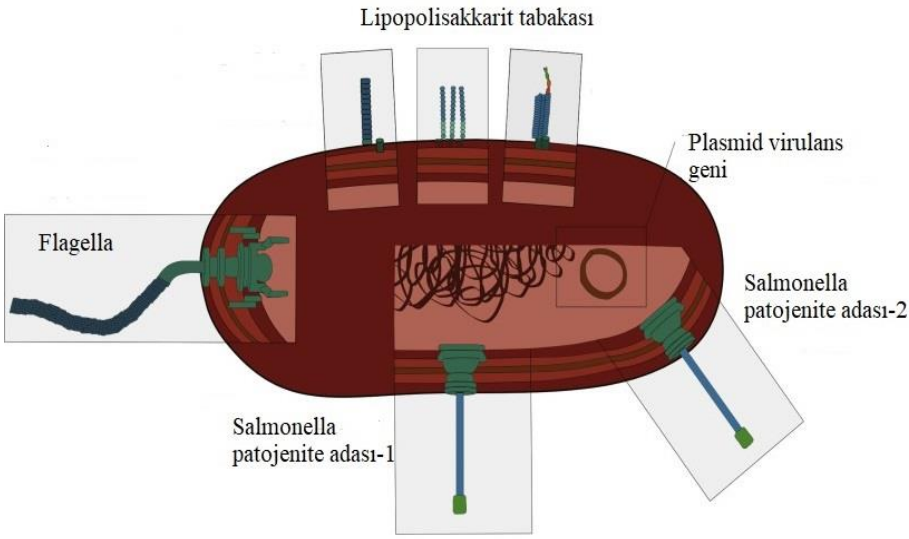
Bir enfeksiyon yalnızca *Salmonella* tarafından üretilen toksinlerle değil ancak canlı *Salmonella*'ların gastrointestinal sisteme ulaşmasından sonra başlayabilir. Mikroorganizmaların bir kısmı midede öldürülürken, hayatta kalanlar ise ince bağırsağa girerek dokularda çoğalır. Mide asiditesi, yutulan bakterilerin çoğunluğunun yok edilmesinden sorumludur. Ancak *Salmonella*, yutulan bakterilerin bir alt kümesinin hayatta kalmasına izin veren asidik ortamlara karşı bir tolerans derecesi geliştirmiştir (Feasey ve ark, 2012).



Resim 2. *Salmonella*'nın patogenezi (Urdaneta ve Casadesus, 2017).

Virulans faktörleri

Salmonella'nın flagella yapısı bakteriyel hareketlilik için moleküler motorlar olarak çalışır ve böylece kemotaksiyi mümkün kılar. Ayrıca flagella, yapışma ve istilada da rol oynar. Konakçının bağışıklık tepkisini tetikleyen antijenler olarak görev yapar. Popülasyonun bir kısmı epitel hücrelerine bağlanır. Bu yapışmaya bakteri hücresinin gastrointestinal sistemdeki konumuna bağlı olarak tip-1 fimbria (pili) gibi farklı tipteki fimbrialar aracılık eder ve böylece bağırsakta kolonizasyona yardımcı olur. *Salmonella*'nın en iyi incelenen virülans plazmidi *S. typhimurium'un plazmididir. Beş genden oluşan yüksek oranda korunmuş 8 kb'lik bir bölge içerir: spvRABCD* (*Salmonella* plazmid virülansı). *SpvR, spvABCD operonunun SpvB, SpvC ve SpvD* proteinlerinin enfekte konakçı hücrelerde spesifik rollere sahip virülans faktörleri olduğu kanıtlanmıştır. *Salmonella* patojenite adalarından (SPV-1, SPV-2) kodlanan protein kompleksi intestinal ve sistemik enfeksiyonun başlamasından sorumludur (Grabe ve ark, 2016; Staes ve ark, 2019).



Resim 3. Önemli *Salmonella* virülans faktörleri

Antibiyotik direnci

İnsan ve hayvan hastalıklarında karşılaşılan Antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunudur. Bazı yazarlar antimikrobiyal dirençli patojenlerin 2050 yılına kadar dünya çapında 10 milyon ölümden sorumlu olacağını öngörmektedir. Bu direncin gelişimi, hayvan üretim sistemlerinde büyüme destekleyicileri olarak kullanımları ve klinik tedavilerde aşırı kullanımları da dahil olmak üzere antibiyotiklerin yanlış kullanımıyla ilişkilidir (Roca ve ark. 2015).

Kümes hayvanlarından geniş spektrumlu sefalosporine dirençli *Salmonella* izole edilmiştir. Bu bakterilerle enfekte insanların tedavileri başarısız olmuş bu da enfeksiyonları kontrol altına almak için ikinci bir antibiyotik dizisine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur (Castellanos ve ark; 2018). Farklı hükümet kurumları, veterinerlik ve insan hekimliğinde antibiyotiklerin dikkatli kullanımını teşvik etmektedir. Örneğin karbapenemler, glikopeptitler, tigesiklin ve üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler gibi antimikrobiyallerin kullanımları kısıtlanmıştır.

Salmonella suşları ve virülan klonlardaki antibiyotik direnci, insanlarda enfeksiyon tedavisini tehlikeye atabilir, hastalığın kontrolünü zorlaştırabilir ve küresel halk sağlığı için ciddi bir risk oluşturabilir. *Bu nedenle, Dünya Sağlık*

Örgütü Salmonella'yı "öncelikli patojen" olarak tanımlamış ve tedavisi için yeni antibiyotiklere yönelik araştırma ve geliştirmeyi yönlendirmeyi ve teşvik etmeyi amaçlamaktadır (Castro-Vargas ve ark; 2020).

Yapılan çalışmalarda sığır eti, domuz eti ve kümes hayvanı ürünlerinden çoklu ilaca dirençli (MDR) birçok *Salmonella* suşu izole edilmiştir ve bunların her birinin yayılma ve küresel bir acil durum yaratma potansiyeli vardır (Castellanos ve ark., 2018; Cortes ve ark., 2017).

Antimikrobiyaller, yemle hayvanlara verilen penisilin ve tetrasiklin gibi küçük, tedavi edici düzeyin altındaki antibiyotik miktarlarının kümes hayvanlarının, domuzların ve besi sığırlarının ağırlığını artırabildiğinin keşfedildiği 1950'den bu yana büyüme destekleyicileri olarak kullanılmıştır (Marshall ve ark. 2011). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre "en yüksek öncelikli kritik öneme sahip antimikrobiyaller" arasında yer alan, insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı herhangi bir direnç tespit edilmemiştir. Bunlar arasında seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve sefepim gibi sefalosporinler ve imipenem, meropenem ve aztreonam gibi karbapenemler bulunmaktadır (WHO, 2017).

Gıdalarda bulunması

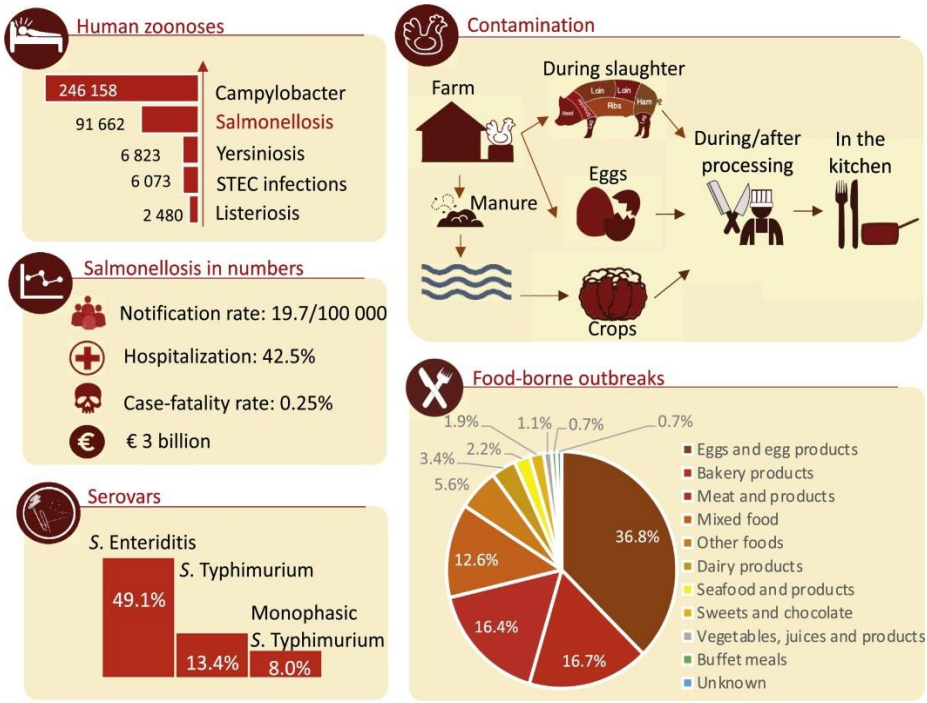
Vakaların çoğunluğu sporadik, bireysel hastalardan oluşsa da, gıda kaynaklı salgınlar düzenli olarak meydana gelmektedir. Örneğin, 2017 yılında Avrupa Birliğinde 1241 gıda kaynaklı *Salmonella* salgını rapor edildi ve bu salgın 9600 kişiye bulaştı ve böylece gıdalarda en sık tespit edilen patojen haline geldi. Bu salmonelloz salgınlarıyla en sık ilişkilendirilen gıda ürünleri yumurta ve tatlılar gibi yumurtadan elde edilen ürünlerdir (EFSA, 2018). *Salmonella* bir yumurtayı kabuğundan geçerek veya kabuk oluşmadan önce transovaryal olarak enfekte edebilir. Ayrıca kontamine et ve et ürünleri de sıklıkla görülen bir salgın nedenidir. Hayvanın kendisi çiftlikte enfeksiyon kapabilir veya hayvanın bağırsak içeriği veya derisi ile temas nedeniyle kesim sırasında ette kontaminasyon meydana gelebilir. *Salmonella* içeren dışkılar ayrıca yüzey sularına ve gübreye karışarak meyve ve sebzeleri kirletebilir (Gantois ve ark, 2009).

Amerika (11 çalışma), Afrika (13 çalışma), Avrupa (3 çalışma) ve Asya'da (18 çalışma) çiğ tavuk etinden elde edilen 7033 izolatta antibiyotik direncini araştıran toplam 45 yayın *Etlik piliçlerde Salmonella'nın* prevalansı %40,5 bulundu. En yaygın serotiplerin *S. enteritidis* (13 çalışma), *S. typhimurium (4*

çalışma), S. heidelberg (3 çalışma) ve *S.* infantis (3 çalışma) olduğu tespit edildi (Castro-Vargas ve ark, 2020).

Salmonelloz, Avrupa Birliği'nde Campylobacteriosis'den sonra ikinci en yaygın zoonotik hastalıktır. *Salmonella*, gıda kaynaklı hastalık salgınlarının yaygın bir nedenidir. AB'de her yıl 91.000'den fazla salmonelloz vakası rapor edilmektedir. EFSA, insan salmonellozunun genel ekonomik yükünün yılda 3 milyar Euro kadar yüksek olabileceğini tahmin etmektedir (EFSA, 2023).

Etin kontaminasyonu çiftlikte, kesim sırasında veya sonrasında kontamine gıda ürünleri ve yüzeylerle temas yoluyla veya enfekte kişiler tarafından elleçlendiğinde meydana gelebilir. Kümes hayvanlarının enfeksiyonu kontamine yumurta üretimine yol açabilir. *Salmonella* içeren enfekte hayvanların dışkıları da kanalizasyona ve toprağa karışabilir, mahsullerin bu tür suyla işlenmesi sebzelerin kirlenmesine neden olabilir. Bu salmonelloz salgınlarıyla en sık ilişkilendirilen gıda ürünleri aşağıda gösterilmektedir (Staes ve ark, 2019).



Resim 4. Gıda kaynaklı bir patojen olarak *Salmonella*'ya genel bakış

Sonuç

Devlet kurumları, araştırmacılar ve kümes hayvanı üreticileri, antibiyotik kullanımını azaltarak, MDR suşlarının aktif sürveyansını yürüterek ve bulaşıcı hastalık salgınlarını kontrol etmek ve önlemek için alternatifler arayarak antibiyotik direncini yönetme sorumluluğuna sahiptir.

KAYNAKLAR

Adams, D.A., Thomas, K.R., Jajosky, R.A., Foster, L., Sharp, P., Onweh, D.H., Schley, A.W.(2014). Summary of Notifiable Infectious Diseases and Conditions United States, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016, 63, 1–152.

Balasubramanian, R., Im, J., Lee, J.-S., Jeon, H.J., Mogeni, O.D., Kim, J.H., Rakotozandrindrainy, R. (2019). The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal infections. *Hum. Vaccines Immunother.* 15, 1421–1426.

Braden, C.R. (2006). *Salmonella enterica* Serotype Enteritidis and Eggs:A National Epidemic in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 43(4),512–517.

Brenner, F.W, Villar, R.G., Angulo, F.J, Tauxe, R., Swaminathan, B. (2000). "Salmonella nomenclature". *Journal of Clinical Microbiology*. 38 (7), 2465–2467.

Castellanos, L.R., van der Graaf-van Bloois, L., Donado-Godoy, P., León, M., Clavijo, V., Arévalo, A., Bernal, J.F., Mevius D.J, Wagenaar, J.A., Zomer, A., Hordijk J. (2018). Genomic Characterization of Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant *Salmonella enterica* in the Colombian Poultry Chain. *Front. Microbiol,* 9, 1–11.

Castro-Vargas, R.E., Herrera-Sanchez, M,P., Rodriguez-Hernandez, R., Rondon-Barragan, I.S. (2020). Antibiotic resistance in *Salmonella* spp. isolated from poultry: A global overview. Vet World. Oct;13(10):2070-2084.

Chen, H.M., Wang, Y., Su, L.H., Chiu, C.H. (2013). Nontyphoid *salmonella* infection: Microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatr. Neonatol. 54*, 147–152.

Cobo-Simon, M., Hart, R., Ochman, H,. (2023). Gene flow and species boundaries of the genus *Salmonella*. mSystems. 31;8(4):e0029223.

Coburn, B., Grassl, G.A., Finlay, B.B. (2007). *Salmonella*, the host and disease: A brief review. *Immunol. Cell Biol. 85*, 112–118.

Cortes, D., Rodriguez, V., Verjan, N. (2017). Phenotypic and genotypic antibiotic resistance of *Salmonella* from chicken carcasses marketed at Ibague, Colombia. *Rev. Bras. Ciéncia Avícola.* 19(2), 347–354.

Crump, J.A., Sjölund-Karlsson, M., Gordon, M.A., Parry, C.M. (2015). Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. *Clin. Microbiol. Rev. 28*, 901–937.

Gal-Mor, O., Boyle, E.C., Grassl, G.A. (2014). Same species, different diseases: How and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Front. Microbiol.* 5, 391.

Gantois, I., Ducatelle, R., Pasmans, F., Haesebrouck, F., Gast, R., Humphrey,T.J., Van Immerseel, F. Mechanisms of egg contamination by Salmonella enteritidis. (2009). *FEMS Microbiology Reviews*, 33(4), 718-738.

Grabe, G.J., Zhang, Y., Przydacz, M., Rolhion, N., Yang, Y., Pruneda, J.N. …, Hare, S.A. (2016). The *Salmonella* effector SpvD is a cysteine hydrolase with a serovar-specific polymorphism influencing catalytic activity, suppression of immune responses, and bacterial virulence. *Journal of Biological Chemistry*, 291 (50), 25853.

Feasey, N.A, Dougan, G., Kingsley, R.A, Heyderman, R.S., Gordon, M.A. (2012). Invasive non-typhoidal salmonella disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa". *Lancet*. 379 (9835), 2489–2499.

Jajere, S.M. (2019). A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. *Vet. World 12*, 504–521.

Johnson, R., Mylona, E., Frankel, G. (2018). Typhoidal Salmonella: Distinctive virulence factors and pathogenesis. *Cell Microbiol. 20*, e12939.

Lin, R., Wan, J., Xiong, Y., Wu, K., Cheong, W.C., Zhou, G., Wang, D. A (2018). Quantitative study of charge carrier dynamics in well-defined WO3 nanowires and nanosheets: Insight into the crystal facet effect in photocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* 140, 9078– 9082.

Marshall, B.M., Levy, S.B. (2011). Food animals and antimicrobials:Impacts on human health. *Clin. Microbiol. Rev*.24(4),718–733.

Staes, I., Passaris, I., Cambre, A., Aertsen, A. (2019). Population heterogeneity tactics as driving force in Salmonella virulence and survival. *Food Research International*, 125. Article 108560.

Stanaway, J.D., Parisi, A., Sarkar, K., Blacker, B.F., Reiner, R.C., Hay, S.I., Nixon, M.R., Dolecek, C., James, S.L., Mokdad, A.H., et al. 2019. The global burden of non-typhoidal *salmonella* invasive disease: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect. Dis.* 19, 1312–1324.

Su, L.H., Chiu, C.H. (2007). "Salmonella: clinical importance and evolution of nomenclature". Chang Gung Medical Journal. 30 (3), 210–219.

Urdaneta, V., Casadesus, J. Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts. *Front Med.* 2017:163.https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2017.00163/. Erişim Tarihi: 15.12.2024.

Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heure O.E. (2015). The global threat of antimicrobial resistance:science for intervention. *New. Microbes. New. Infect.*, 6, 22–29.

Ryan, M.P, O'Dwyer, J, Adley, C.C. (2017). Evaluation of the Complex Nomenclature of the Clinically and Veterinary Significant Pathogen Salmonella". *BioMed Research International.* 2017: 3782182.

The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 EFSA Journal (2018), 16 (12). https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/salmonella. Erişim Tarihi:16.12.2023.

Wang, M., Qazi, I.H., Wang, L., Zhou, G., Han, H,. (2020) *Salmonella* Virulence and Immune Escape. *Microorganisms*. 8(3),407.

Wain, J., Hendriksen, R.S., Mikoleit, M.L., Keddy, K.H., Ochiai, R.L. (2015). Typhoid fever. *Lancet* 385, 1136–1145.

World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and develoipment of new antibiotics. World Health Organization (WHO). 2017,7.