

Netifusne salmoneloze

Vladimir Krajinović, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Netifusne salmoneloze su bolesti suvremenog čovjeka koje uzrokuju gram-negativne štapičaste bakterije *Salmonelle*. Najčešće se javljaju kod djece u dobi od prve do četvrte godine života, ali mogu zahvatiti bolesnike svake životne dobi. Uzrok njihovog nastajanja najčešće je nedovoljno termički obrađena hrana zaražena salmonelom. Nadalje, najčešća klinička manifestacija je gastroenteritis, koji uglavnom prolazi kao samoograničavajuća bolest, koja se može komplicirati. Najvažnije su komplikacije bakterijemija, vaskularne infekcije i ekstraintestinalna žarišta infekcije. Učestalost invazivnih infekcija najveća je u dojenčadi, staraca i imunokompromitiranih osoba. *Salmonella* se, u praksi, najčešće izolira iz kulture stolice, a u slučaju bakterijemije iz hemokultura. Liječenje je uglavnom simptomatsko (rehidracija i dijeta), a samo u odabranim skupina i antimikrobno. U prevenciji salmoneloza važni su veterinarski nadzor nad životinjskom hranom, čuvanje hrane u hladnjacima i prijava svih grupnih oboljenja sa slikom febrilnoga gastroenterokolitisa

Salmoneloze su bolesti uzrokovane bakterijama iz roda *Salmonella*. To su jedne od najčešćih bakterijskih infekcija uopće. Ime su dobile po patologu Salmonu, koji je prvi izolirao *S. choleraesuis* iz crijeva svinje.¹ Više od 95% infekcija salmonelom povezano je s konzumiranjem hrane zaražene ovom bakterijom. Netifusne salmonele (NT) uzrokuju asimptomatsko kliconoštvo, gastroenterokolitis, bakterijemiju i teže lokalne infekcije, dok *Salmonella typhi* uzrokuje trbušni tifus. Bolesti čovjeka izazvane NT salmonelama sve su češće u suvremenome svijetu, dok je trbušni tifus u razvijenim zemljama, a i kod nas, iznimno rijedak. Stoga ćemo se osvrnuti samo na netifusne salmoneloze.

Etiologija

Trenutačno postoji više od 2460 serotipova različitih salmonela koje uzrokuju bolesti u ljudi i životinja (domaći i divlji sisavci, ptice, reptili i insekti). Za neke serotipove salmonele kao što su *S. Typhi*, *S. Paratyphi* i *S. Sendai* jedini domaćin je čovjek, dok su za neke druge, kao što je *S. typhimurium*, domaćini i mnoge životinje i ljudi. Nekim salmonelama (npr. *S. Dublin* i *S. Arizonae*) domaćini su životinje, a samo povremeno inficiraju ljude.²

Rod *Salmonella* pripada porodici enterobakterijaceja. Trenutačno se u rodu *Salmonella* nalaze dvije vrste, svaka s brojnim podvrstama i serotipovima. To su *S. choleraesuis* u koju pripada šest podvrsta (I, II, IIIa, IIIb, IV, i VI) i *S. bongori* koja je ranije bila podvrsta V.³ Članovi ovih sedam podvrsta *Salmonelle* mogu se serotipizirati prema somatskom (O), površinskom (Vi) i flagelarnom (H) antigenu, te prema domaćinu.⁴

Većina laboratorija koristi reakciju aglutinacije, kojom prema O-antigenu svrstava uzročnika u skupine A – E.⁵ Najveći broj pripada NT, „enteritičnim“, salmonelama. Od NT salmonela jasno odudara *S. Typhi* jer uzrokuje dugotrajnu opću bolest. Uz *S. Typhi* se na neki način svrstava i *S. Paratyphi* (A, B i C), koja također većinom uzrokuje bakterijemiju. *S. Typhi* kao i najčešća NT salmonela kod nas, *S. Enteritidis*, pripada u skupinu D.

Salmonele su gram-negativne, fakultativno anaerobne, štapičaste bakterije. Kao i druge enterobakterijaceje, produciraju kiselinu fermentacijom glukoze, reduciraju nitrate i ne produciraju citokrom oksidazu.⁶ Dobro rastu na MacConkey agaru, a postoje i novi selektivniji kromogeni mediji, kao što je CHROMagar i COMPASS agar, koji su specifičniji od drugih selektivnih medija.

Osim *S. Enteritidis*, na našem području su česte *S. Typhimurium*, *S. Heidelberg*, *S. Virchow*, *S. Hadar*, *S. Agona* i neke druge. Neke salmonele, primjerice *S. Virchow*, *S. Choleraesuis* i *S. Dublin*, jače su patogene za čovjeka, pa osim gastroenteritisa u relativno većem postotku uzrokuju bakterijemiju, tzv. salmonela vrućicu ili salmonela sepsu.⁷

Epidemiologija

Netifusne salmoneloze danas su mnogo češće nego prije, u nas češće od šigeloza. Općenito su mnogo češće u djece, najčešće kod djece u dobi od prve do četvrte godine života. U 40% hospitaliziranih bolesnika radi se o djeci do 7 godina. Učestalost invazivnih infekcija najveća je u dojenčadi, staraca i imunokompromitiranih osoba. U područjima s umjerenom klimom najviša incidencija je od svibnja do listopada.²

Velika većina NT salmonela su paraziti životinja, životinjskih crijeva i crijevnog sadržaja, mezenterijalnih limfnih čvorova, a katkad i drugih tkiva ako se kod životinja pred smrt razvila bakterijemija. Česti nositelji salmonela su miševi, domaća perad, goveda i svinje, ne nađene su i u drugih sisavaca, ptica pa i nižih kralježnjaka. Procjenjuje se da je 3 do 5% svih salmoneloza kod ljudi povezano s izloženošću egzotičnim kućnim ljubimcima, osobito reptilima.⁸

Izvori infekcije NT salmonelama za čovjeka su perad, jaja, kontakt sa životinjama, životinjska hrana i kontaminirano životinjsko meso. Rjeđe i drugi prehrambeni proizvodi (npr. voće, povrće i pekarski proizvodi) mogu biti izvor infekcije (ako su zaraženi salmonelom zbog dodira sa životinjskim produktom). Kako je većinom potreban veliki broj salmonela da bi se izazvala bolest, izvor infekcije je često nekoliko sati odstajala hrana na kojoj se salmonele vrlo brzo množe.⁷ Izvor infekcije, pa i zagađenja hranom, može biti i bolestan čovjek ili kliconoša.

U razvijenim zemljama NT salmoneloza je najčešće povezana s konzumacijom peradi i jaja.⁹ Iako su epidemije uglavnom povezane s hranom, opisane su i epidemije salmoneloze povezane s vodom.¹⁰ Netifusna *Salmonella* se opisuje i kao uzrok proljeva putnika.¹¹

Patofiziologija

Infekcija salmonelom počinje ingestijom bakterija iz kontaminirane hrane ili vode. U eksperimentima na zdravim dobrovoljcima dokazano je da je potrebno oko 10⁶ bakterija za nastanak bolesti.¹²

Nasuprot tome, neka istraživanja tijekom epidemija pokazala su da je kod velikog broja izloženih dovoljno i samo 200 bakterija kako bi izazvale NT gastroenteritis te da je doza važna odrednica inkubacijskog razdoblja i težine bolesti.^{12,13}

Inicijalnu barijeru za kolonizaciju salmonele predstavlja kiselost želučane sluznice; stanja koja povećavaju pH želuca značajno povećavaju osjetljivost na infekciju. Nakon prolaska kroz želudac, salmonela adherira i penetrira kroz mukozu crijeva, te uzrokuje proljev zbog izravnog oštećenja mukoze ili zbog djelovanja bakterijskog toksina. Patoanatomske, nalazi se infiltracija neutrofilima u sluznici tankog i debelog crijeva, za razliku od trbušnog tifusa, gdje se nalazi infiltracija mononuklearima. Drugi put ulaska je invazija putem limfatičnog tkiva u gastrointestinalnom traktu i razmnožavanje u makrofagima, te širenje u krvotok, što u konačnici dovodi do bakterijemije.

Predisponirajući čimbenici za infekciju su defekti stanične imunosti, defekti fagocitne funkcije, sniženje kiselosti želuca kod osoba koje uzimaju blokatore H₂-receptora ili antacide, primjena antibiotika, nedavna operacija crijeva, upalna bolest crijeva i maligna bolest.¹⁴

Klinička slika

Gastroenteritis. Infekcija NT salmonelama najčešće rezultira samoograničavajućim gastroenteritisom kojeg je teško razlikovati od slične bolesti uzrokovane drugim crijevnim bakterijama. Bolest počinje naglo 6 do 48 sati (maksimalno 72 sata) nakon konzumiranja kontaminirane hrane ili vode – mučninom, povraćanjem i proljevom.¹⁵ U većini slučajeva stolice su rijetko kašaste, srednje obilne i bez primjesa krvi. Rjeđe stolice mogu biti vodenaste i izrazito obilne, ili malog volumena s tenezmima (dizenterični sindrom) i primjesama svježe krvi. Često se opisuju vrućica (38°C do 39°C), grčevi u trbuhu, mučnina i povraćanje, te zimice. Mogu se javiti i glavobolja, bolovi u mišićima i drugi opći simptomi. Mikroskopskim pregledom stolice vide se neutrofili i, rjeđe, eritrociti. Ponekad *Salmonella* može uzrokovati sindrom pseudoapendicitisa ili može oponašati intestinalne promjene kao kod upalnih bolesti crijeva.¹⁵ Toksični megakolon je rijetka, ali potencijalno po život opasna komplikacija.¹⁶ Dehidracija je česta, a manifestira se općom slabošću, žeđi, suhoćom sluznica, promuklosti, oslabljenim turgorom kože, muskularnim grčevima, sniženim krvnim tlakom, oligurijom, azotemijom, hipokalijemijom i acidozom.

Proljev obično prolazi spontano nakon 3 do 7 dana.¹⁵ Ako proljev traje dulje od 10 dana treba razmišljati o drugoj dijagnozi. Vrućica obično traje 48 do 72 sata. Ponekad je potrebno hospitalizirati bolesnika zbog dehidracije, a nerijetki su i smrtni ishodi (uglavnom kod starijih, osobito onih smještenih u umirovljeničke domove i kod imunokompromitiranih bolesnika, uključujući bolesnike sa sistemnim lupusom i AIDS-om).¹⁷

Bakterijemija i vaskularne infekcije. Svaki serotip salmonele može uzrokovati bakterijemiju.¹⁵ Hemokulture mogu biti pozitivne u 1 do 4% imunokompetentnih bolesnika s gastroenteritisom uzrokovanim salmonelom.¹⁷ Rizik nastanka bakterijemije najveći je kod dojenčadi, starijih i imunokompromitiranih.^{14,18} Kod djece bakterijemija uzrokovana NT salmonelama obično je povezana s gastroenteritisom i prolongiranim vrućicom, rijetko uzrokuje fokalne infekcije i fatalna je u manje od 10% slučajeva. Nasuprot tome, kod odraslih se češće javlja primarna bakterijemija, veća je incidencija sekundarnih fokalnih infekcija i smrti.¹⁹ *Salmonella* ima sklonost zahvaćanja krvnih žila pa perzistentna bakterijemija i bakterijemija visokog stupnja ukazuju na moguću endovaskularnu infekciju.²⁰ Obično je zahvaćena aorta. Smrtnost je između 14 i 60%, a niža ako se dijagnoza postavi na vrijeme i kod kombiniranog medikamentoznog i kirurškog liječenja.^{19,21}

Salmoneloza i HIV infekcija. Bolesnici zaraženi HIV-om imaju 20 do 100 puta veći rizik oboljenja od salmoneloze u usporedbi s ostalom populacijom.²² *Salmonella* češće uzrokuje tešku invazivnu bolest kod bolesnika s AIDS-om u usporedbi s infekcijom kod imunokompetentnog bolesnika, a manifestira se kao fulminantni enterokolitis, rektalne ulceracije, rekurentna bakterijemija, menin-

gitis, uza smrt, usprkos antimikrobnom liječenju.²³ Kod bolesnika zaraženih HIV-om u Africi, *Salmonella* je najčešći uzrok bakterijemije, često je rezistentna na većinu antibiotika, ima veliku smrtnost (24–80%) te sklonost recidiviranju (43%).

Lokalizirane (ekstraintestinalne) infekcije. Pojavljuju se u oko 5 do 10% osoba sa *Salmonella* bakterijemijom. Ekstraintestinalna žarišta mogu biti vrlo raznolika. Mogu nastati intraabdominalni i hepatalni apscesi, kolecistitis, kolangitis, pijelonefritis, artritis, gnojni meningitis, endokarditis, arteritis, empijem pleure, apscesi slezene i mozga.

Kliconoštvo. Definira se kao nazočnost salmonele u stolici i urinu dulje od godinu dana. Pojavljuje se u 0,2 do 0,6% bolesnika s NT salmonelozom.²⁴

Dijagnoza

Sumnju na NT salmonelozu treba postaviti kod svih bolesnika s epidemiološki pozitivnom anamnezom i febrilnim enterokolitisom s vodenastim stolicama, te neutrofilijom s jakim pomakom u lijevo. Na generaliziranu salmonelozu treba misliti kod svih febrilnih bolesnika i s povećanom slezenom, osobito ako je febrilnoj fazi prethodio proljev.⁷

Salmonella se može izolirati iz kulture stolice, hemokulture, urina i uzoraka iz lokalizirane infekcije. Postoje i brzi testovi kao što su enzimski imunoeleksi test, lateks-aglutinacija i detekcija DNA te monoklonska protutijela, ali se primjenjuju uglavnom u eksperimentalnom radu.

Liječenje

Gastroenteritis uzrokovan salmonelom obično je samoograničavajuća bolest, pa je zato liječenje primarno simptomatsko. Potrebno je nadoknaditi izgubljenu tekućinu i korigirati elektrolitski disbalans uz odgovarajuću dijetnu prehranu.

U velikoj metaanalizi antimikrobno liječenje nekomplikiranog gastroenteritisa uzrokovanog salmonelom, koje je uključivalo kratkotrajnu primjenu peroralnih fluorokinolona, amoksicilina i kotrimoksazola, nije značajno skratilo trajanje bolesti (vrućice i proljeva), a bilo je povezano s povećanim rizikom od recidiva, pozitivnim nalazom u stolici nakon tri tjedna i nuspojavama uzrokovanim lijekovima.²⁵ Stoga se antimikrobno liječenje ne bi smjelo primjenjivati za rutinsko liječenje nekomplikiranih NT salmonela gastroenteritisa niti za smanjivanje izlučivanja uzročnika stolicom.

Iako je manje od 5% svih *Salmonella* gastroenteritisa komplicirano bakterijemijom, neki bolesnici imaju povećan rizik od invazivne infekcije i mogu imati korist od rano započetog antimikrobnog liječenja. Antibiotike treba primijeniti kod dojenčadi do trećeg mjeseca, starijih od 50 godina, imunokompromitiranih, kod bolesnika s kroničnim bolestima crijeva, hemoglobinopatija (anemija srpastih stanica), te kod bolesnika s endovaskularnim i valvularnim greškama, uključujući i umjetne zaliske. U liječenju se primjenjuju peroralni ili intravenski antimikrobni lijekovi tijekom 48 do 72 sata, ili dok bolesnik ne postane afebrilan. Dulje liječenje može rezultirati većim postotkom kliconoštva i recidivima. Primjenjuju se peroralni ciprofloksacin, kotrimoksazol i amoksicilin. Iako se fluorokinoloni ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 10 godina, mogu se primijeniti u liječenju teških NT salmoneloza koje ne reagiraju na uobičajeno liječenje.²⁶

Zbog porasta prevalencije antimikrobne rezistencije salmonela, empirijsko liječenje po život opasnih bakterijemija treba početi ceftriaksonom ili ciprofloksacinom dok ne saznamo osjetljivost uzročnika. Važno je znati radi li se o bakterijemiji visokog stupnja (npr. pozitivno >50% od tri ili više hemokultura), te u tom slučaju tragati za mogućim endovaskularnim i valvularnim greškama ultrazvukom srca, kompjutoriziranom tomografijom ili scintigrafijom indijem. Bakterijemiju niskog stupnja koja ne zahvaća vaskularne strukture treba liječiti 7 do 14 dana intravenskim antibioticima. Dokazanu ili sumnjivu endovaskularnu infekciju i endokarditis potrebno je liječiti tijekom 6 tjedana β-laktamskim antibiotikom (ampicilin ili ceftriakson) intravenski. Alternativa je ciprofloksacin. Preporučuje

se i rana resekcija inficirane aneurizme ili drugog endovaskularnog žarišta zahvaćenog infekcijom.^{19, 21}

Kliconoštvo netifusnih salmonela liječi se amoksicilinom (3 gr za odrasle ili 100 mg/kg podijeljeno u tri doze za djecu, tijekom tri mjeseca), kotrimoksazol (960 mg dvaput dnevno tijekom 3 mjeseca) ili ciprofloksacin (750 mg dvaput dnevno tijekom 4 tjedna). Ovom terapijom postiže se eradikacija kliconoštva u više od 80% bolesnika.²⁷ Ovi antibiotici slabo su djelotvorni u eradikaciji kliconoštva kod bolesnika s anatomske anomalijama, kao što su bubrežni ili žučni kamenci. U takvim slučajevima za eradikaciju je potrebna kombinacija kirurškog i antimikrobnog liječenja.²⁴

Prevenција

U sprječavanju NT salmoneloza važan je veterinarski nadzor nad životinjskom hranom, klaonicama i mesnim proizvodima. Hranu treba uvijek čuvati u hladnjacima. Također je važna i hitna prijava svih grupnih oboljenja sa slikom febrilnog gastroenterokolitisa.⁷ Rutinsko traženje kliconoša među radnicima koji rade s hranom više se ne preporučuje jer su rijetke epidemije povezane s kliconošama zaposlenim u prehrani. Produljeno kliconoštvo je također rijetko, a broj mikroorganizama mali. Stoga je racionalno te osobe vratiti na posao nakon prestanka proljeva. Dvije uzastopne negativne stolice potrebne su samo kod onih osoba koje rade s nezapakiranom hranom koja se konzumira sirova ili servira bez prethodnog kuhanja.²

Zaključak

Netifusne salmoneloze vrlo su česte i značajne bolesti suvremenog čovjeka. Razlog je, prije svega, velika rasprostranjenost salmonela u životinjskom svijetu i hrani koja se konzumira, kao i način pripreme. Imaju značajan udio u morbiditetu i mortalitetu, pa je potrebno, prije svega, učiniti sve da ne dođe do infekcije. Preporučuje se dobro termički obraditi hranu, paziti na higijenu ruku, a pripremljenu hranu čuvati u hladnjaku. **M**

LITERATURA

- Smith T. The hog-cholera group of bacteria. *US Bur Anim Ind Bull* 1894;6:6-40.
- Pegues DA, Ohi ME, Miller SI. *Salmonella Species, Including Salmonella Typhi*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious diseases*, 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005;2636-54.
- Popoff MY, Bockemuhl J, Brenner FW. Supplement 1998 (no. 42) to the Kauffmann-White scheme. *Res Microbiol* 2000;151:63-5.
- Brenner FW, Villar RG, Angulo FJ i sur. *Salmonella nomenclature*. *J Clin Microbiol* 2000;38:2465-7.
- Gray PW, Flagg G, Leong SR i sur. Cloning of a human neutrophil bactericidal protein: Structural and functional correlations. *J Biol Chem* 1989;264:9505-9.
- Farmer JJ. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller M i sur. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1999;442-458.
- Breitenfeld V, Beus A. *Salmonella species (uključujući Salmonella typhi)*. U: Begovac J i sur. *Infektologija*, 1. izd. Zagreb: Profil, 2006;613-619.
- Woodward DL, Khakhria R, Johnson WM. Human salmonellosis associated with exotic pets. *J Clin Microbiol* 1997;35:2786-90.
- Todd EC. Epidemiology of foodborne disease: A worldwide review. *World Health Stat Q* 1997;50:30-50.
- Angulo FJ, Tippen S, Sharp DJ i sur. A community waterborne outbreak of salmonellosis and the effectiveness of a boil water order. *Am J Public Health* 1997;87:580-4.
- Gorbach SL, Kean BH, Evans DG i sur. Travelers' diarrhea and toxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1975;292:933-936.
- Blaser MJ, Newman LS. A review of human salmonellosis: I. Infective dose. *Rev Infect Dis* 1982;4:1096-106.
- Mintz ED, Cartter ML, Hadler JL i sur. Dose-response effects in an outbreak of *Salmonella enteritidis*. *Epidemiol Infect* 1994;112:13-23.
- Han T, Sokal JE, Neter E. Salmonellosis in disseminated malignant disease: A seven-year review (1959-1965). *N Engl J Med* 1967;276:1045-52.
- Saphra I, Winter JW. Clinical manifestations of salmonellosis in man: An evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center. *N Engl J Med* 1957;256:1128-34.
- Chaudhuri A, Bekdash BA. Toxic Megacolon due to *Salmonella*: A case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:275-9.
- Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi *Salmonella*. *Rev Infect Dis* 1984;6:345-56.
- Sperber SJ, Schleupner CJ. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.
- Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L i sur. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: Age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis* 1999;28:822-7.
- Parsons R, Gregory J, Palmer DL. *Salmonella infections of the abdominal aorta*. *Rev Infect Dis* 1983;5:227-31.
- Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, Chu SH. Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:829-34.
- Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW i sur. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987;156:998-1002.
- Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21 Suppl 1:S84-S93.
- Musher DM, Rubenstein AD. Permanent Carriers of nontyphoid salmonellae. *Arch Intern Med* 1973;132:869-72.
- Siriravin S, Garner P. Antibiotics for treating *Salmonella* gut infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;93:CD001167.
- Gendrel D, Raymond J, Legall MA i sur. Use of pefloxacin after failure of initial antibiotic treatment in children with severe salmonellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:209-11.
- Freerksen E, Rosenfeld M, Freerksen R i sur. Treatment of chronic *Salmonella* carriers. *Chemotherapy* 1977;23:192-210.