



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**‘Λοιμώξεις από *Salmonella* spp.
σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν
στην Παιδιατρική Κλινική
του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
την χρονική περίοδο 2010-2020’**

Αντωνιάδου Αναστασία, ειδικευόμενη Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ

14/2/2024

Λάρισα



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Γ. Συρογιαννόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής:

Γ. Αντωνογεώργος, Παιδίατρος, Εκλ. Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Α. Μιχούλα, Επίκουρος Καθηγήτρια Παιδιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

‘Salmonella spp. infections among children hospitalized in the Department of Pediatrics of the University of Thessaly during the years 2010-2020’

Περιεχόμενα

1. Γενικά χαρακτηριστικά.....	σελ.9
1.1 Γένος, είδος και ονοματολογία	
1.2 Τυφοειδής και μη τυφοειδής σαλμονέλα	
2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.....	σελ.11
2.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα-NTS	
2.2 Τυφοειδής σαλμονέλα	
2.3 Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα	
2.4 Δημογραφικά στοιχεία που σχετίζονται με φυλή, φύλο και ηλικία	
3. Τρόπος μετάδοσης, πηγές μόλυνσης.....	σελ.16
3.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα-NTS	
3.2 Τυφοειδής σαλμονέλα	
4. Παράγοντες κινδύνου για NTS λοίμωξη.....	σελ.20
5. Παθοφυσιολογία.....	σελ.21
5.1 Παθογένεση μη τυφοειδούς σαλμονέλας	
5.2 Παθογένεση τυφοειδούς σαλμονέλας	
5.3 Χρόνια φορεία	
5.4 Περίοδος επώασης	
5.5 Περίοδος μεταδοτικότητας	
6. Κλινική εικόνα.....	σελ.26
6.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα	
7. Διαφορική διάγνωση.....	σελ.33
8. Διερεύνηση της λοίμωξης από σαλμονέλα.....	σελ.34
8.1 Εργαστηριακές εξετάσεις	
8.2 Μελέτες απεικόνισης	
9. Μέτρα προφύλαξης και παρεμβάσεις δημόσια υγείας.....	σελ.36
9.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα	
9.2 Τυφοειδής σαλμονέλα	
10. Θεραπεία και διαχείριση της λοίμωξης από σαλμονέλα.....	σελ.40
10.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα	
10.2 Τυφοειδής σαλμονέλα	
10.3 Χρόνιοι Φορείς	

11. Πολυφαρμακευτική αντοχή	σελ.45
11.1 Ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά iNTS στελέχη και διαχείριση	
11.2 Αντοχή στα αντιμικροβιακά και διαχείριση του εντερικού πυρετού	
12. Επιδημίες.....	σελ.50
13. Λοιμώξεις από σαλμονέλα κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.....	σελ.51
14. Δρεπανοκυτταρική νόσος και σαλμονέλα.....	σελ.52
15. Δεδομένα από ΕΟΔΥ.....	σελ.52
16. Δεδομένα από μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από σαλμονέλα μη- τυφοειδή.....	σελ.53
17. Ειδικό μέρος.....	σελ.57
17.1 Εισαγωγή	
17.2 Σκοπός	
17.3 Μεθοδολογία	
18. Αποτελέσματα	
• Συζήτηση	
• Συμπεράσματα	
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	σελ.72

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Μαρία Μήσιου Παιδίατρο - Παιδογαστρεντερολόγο, Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας για την διάθεση των ιατρικών φακέλων των ασθενών.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ από καρδιάς, στον κο. Γεώργιο Αντωνογεώργο, μέλος της τριμελούς επιτροπής, που ήταν μαζί μου σε όλο αυτό το ταξίδι της συγγραφής της διατριβής, από το ερευνητικό κομμάτι μέχρι και την επιμέλεια και διόρθωση της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Περίληψη

Οι οργανισμοί που ανήκουν στο γένος *Salmonella* spp είναι, αρνητικοί κατά gram βάκιλλοι της οικογένειας των εντεροβακτηριοειδών. Αναγνωρίζονται παγκοσμίως ως κοινή αιτία λοιμώξεων του γαστρεντερικού στην παιδική ηλικία, και πιο σπάνια ως αίτιο διεισδυτικής νόσου, ειδικότερα σε βρέφη και νήπια <5 ετών. Παιδιά σε ανοσοκαταστολή ή με δρεπανοκυτταρική νόσο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για διεισδυτική νόσο από σαλμονέλα. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία, κατά περιοχές, περιγράφεται αύξηση των ανθεκτικών στελεχών *Salmonella* spp. Στην παρούσα διπλωματική εργασία καταγράφηκαν τα χαρακτηριστικά των λοιμώξεων από *Salmonella* spp. σε παιδιατρικούς ασθενείς, αλλά και τα θεραπευτικά μέτρα που ελήφθησαν για την αντιμετώπιση τους, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, την 11ετή περίοδο 2010-2020. Ακολούθως, αναλύονται τα περιστατικά με εξωεντερικές εκδηλώσεις και/ή διεισδυτική νόσο, όπως μικροβιαμία/σηψαιμία, μηνιγγίτιδα, λοίμωξη του μυοσκελετικού συστήματος ή απόστημα νεφρού. Από την παρούσα καταγραφή αναδεικνύεται η παθογονικότητα της *Salmonella* spp. στον παιδιατρικό πληθυσμό με τις εντερικές λοιμώξεις να είναι πιο συχνές, αλλά τις διεισδυτικές ή εξωεντερικές λοιμώξεις να αφορούν βρέφη και να αποτελούν μείζονος βαρύτητας περιστατικά και να απαιτούν τόσο μεγαλύτερης διάρκειας θεραπευτικά σχήματα όσο και ειδικότερη παρέμβαση και αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά: *Salmonella* spp. μη τυφοειδής σαλμονέλα, επιδημίες, αντοχή, αντιβιοτικά, διεισδυτική νόσος, εξωεντερική εντόπιση, επιδημιολογία

Abstract

Organisms belonging to the genus *Salmonella* spp. are gram-negative bacilli within the family of Enterobacteriaceae. They are recognized as a common pathogen of gastrointestinal infections in childhood, and more rarely as a cause of invasive disease, particularly in infants and toddlers <5 years of age. The risk of invasive disease due to *Salmonella* spp. is significantly higher in case of underlying immunosuppression or other disease. An increase, in many countries, of antibiotic resistance of *Salmonella* spp. has been reported. In this thesis, the clinical manifestations and antibiotic treatment of *Salmonella* spp. infections in pediatric patients, during their hospitalization at the Pediatric Clinic of the University of Thessaly in the 11-year period 2010-2020, has been analyzed. Subsequently, cases with extraintestinal manifestations and/or invasive disease, such as bacteremia, meningitis, infection of the musculoskeletal system, or kidney abscess, were analyzed. The present record highlights the need for awareness on *Salmonella* spp. infections in the pediatric population. Extraintestinal and/or invasive *Salmonella* spp. infections may need prolonged courses of antibiotics and treatment.

Keywords: Nontyphoidal *Salmonella*, outbreaks, antimicrobial resistance, invasive disease, epidemiology

Πίνακας ακρωνύμων

NTS: Nontyphoidal *Salmonella*, Μη τυφοειδής σαλμονέλα

CDC: Centers for Disease Control and Prevention, Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

CRP: C-Reactive Protein

FDA: Food and Drug Administration, Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων

iNTS invasive non-typhoidal *Salmonella* (iNTS) disease, διεισδυτική μη τυφοειδής σαλμονέλλωση

IBI invasive bacterial infections, διεισδυτικές βακτηριακές λοιμώξεις

BSI bloodstream infection, βακτηριαμικές λοιμώξεις

ECDC European Centre for Disease Prevention and Control

ESBL Extended-spectrum beta-lactamases, ευρέος φάσματος β-λακταμάσες

MDR multidrug-resistant, πολυφαρμακευτική αντοχή

ΕΟΔΥ Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας

TKE Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικά χαρακτηριστικά

Τα είδη σαλμονέλας ανακαλύφθηκαν πριν από περισσότερο από έναν αιώνα από τον Αμερικανό επιστήμονα Salmon, από τον οποίο πήραν το όνομά τους. Αναγνωρίζονται παγκοσμίως ως κοινή αιτία λοιμώξεων στην παιδική ηλικία, ιδίως γαστρεντερίτιδας, βακτηριαμίας και τυφοειδούς (εντερικού) πυρετού.

1.1 Γένος, είδος και ονοματολογία

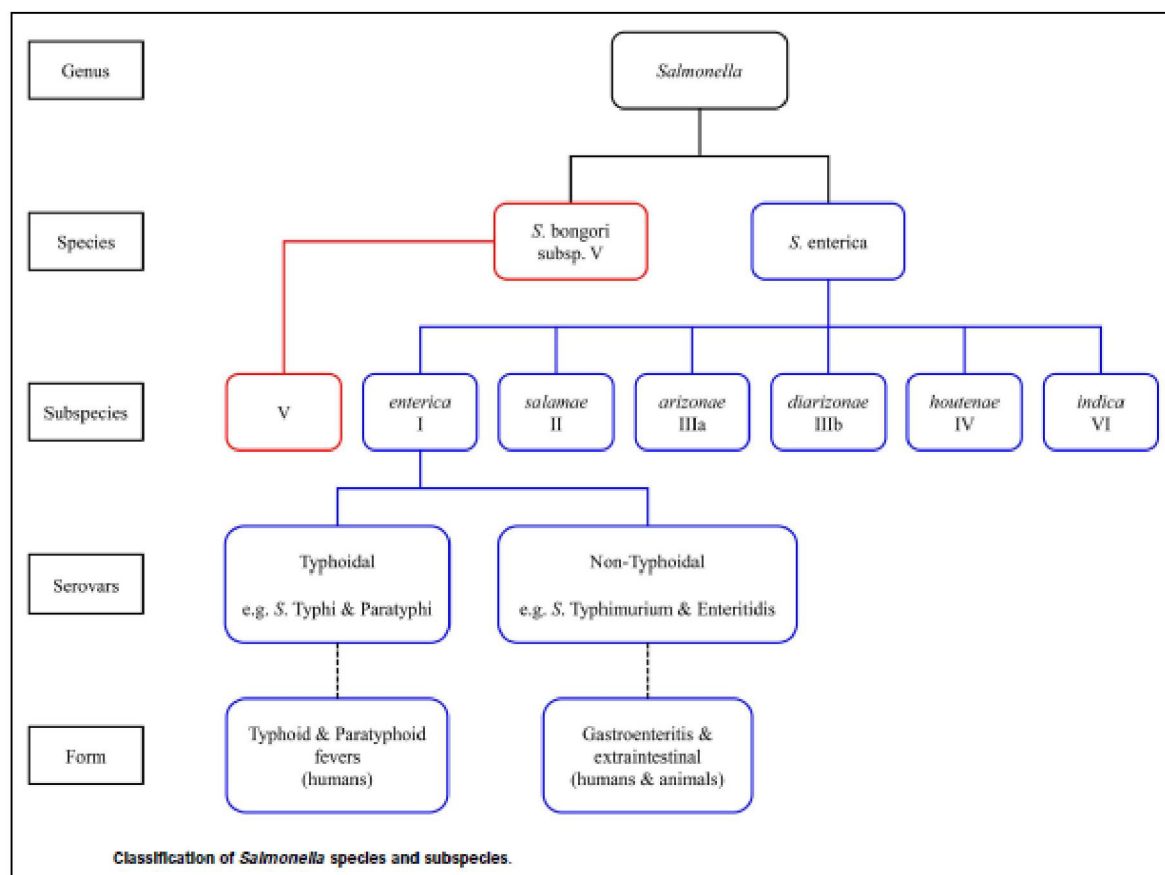
Οι οργανισμοί που ανήκουν στο γένος *Salmonella* είναι, αρνητικοί κατά gram, προαιρετικοί αναερόβιοι βάκιλλοι και κατατάσσονται στην οικογένεια των εντεροβακτηριοειδών. Τα βακτήρια αυτά αναπτύσσονται τόσο σε αερόβιες όσο και σε αναερόβιες συνθήκες.

Το γένος *Salmonella* αποτελείται από 2 είδη: *enterica* και *bongori*. Η *Salmonella enterica*, είναι αυτή που προκαλεί νόσο στον άνθρωπο και έχει 6 υποείδη (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae*, *indica*). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν τα περισσότερα, κλινικώς σημαντικά, στελέχη *Salmonella* μπορούν να συμπεριληφθούν σε ένα μόνο είδος: *Salmonella enterica* υποείδος *enterica*. Περισσότεροι από 2500 γνωστοί ορότυποι ανήκουν στο υποείδος *enterica* με βάση τα δύο αντιγόνα επιφανείας, το βλεφαριδικό αντιγόνο (H) και το αντιγόνο του κυτταρικού τοιχώματος (O). Σύμφωνα με το σχήμα Kauffmann-White, η προτεινόμενη ονοματολογία των στελεχών σαλμονέλας περιλαμβάνει διαδοχικά το είδος, το υποείδος, τον ορότυπο και τον αντιγονικό τύπο [1-5]. **[Εικόνα 1]**

Οι συνηθέστεροι ορότυποι που προκαλούν ανθρώπινη λοίμωξη είναι οι *enteritidis*, *typhimurium*, *newport* και *javiana* και αντιπροσωπεύουν περίπου το ήμισυ των θετικών για *Salmonella* καλλιιεργειών [4].

Στην Ελλάδα, για την πενταετία 2005-2009, τα συχνότερα δηλούμενα στελέχη σαλμονέλας ήταν η *Salmonella enterica enterica* ser. *enteritidis* και ser. *typhimurium* [4].

Εικόνα 1. Γένος *Salmonella*, είδη, υποείδη και αντιγονικοί τύποι



1.2 Τυφοειδής και μη τυφοειδής σαλμονέλα

Τα βακτήρια σαλμονέλας ταξινομούνται είτε ως "τυφοειδή" είτε ως "μη τυφοειδή" με βάση τον ορότυπό τους.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μη τυφοειδής σαλμονέλα (*Nontyphoidal Salmonella*: NTS) είναι το πιο κοινό παθογόνο που εμπλέκεται σε γαστρεντερίτιδες που προκαλούνται από τρόφιμα [6]. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η νόσος από NTS είναι μια αυτοπεριοριζόμενη νόσος που προκαλεί ήπια γαστρεντερίτιδα, ωστόσο μπορεί να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαιμίας, της εντεροκολίτιδας και σοβαρών τοπικών λοιμώξεων όπως η μηνιγγίτιδα και η οστεομυελίτιδα [7-9]. Οι περισσότεροι (80%) μη τυφοειδείς οργανισμοί *Salmonella* που ευθύνονται για την ανθρώπινη ασθένεια, ανήκουν στον *S. enterica* υποείδος *enterica* ορότυποι *typhimurium* και *enteritidis* [2-3].

Η τυφοειδής σαλμονέλα αναφέρεται σε συγκεκριμένους ορότυπους σαλμονέλας που προκαλούν τυφοειδή πυρετό ή παρατυφοειδή πυρετό (*S. enterica enteric* ορότυπος *typhi*, *paratyphi A*, *paratyphi B* και *paratyphi C*). Μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και παρατεταμένη βακτηριαιμική νόσο που αναφέρεται ως εντερικός πυρετός ή τυφοειδής πυρετός [10], μια ασθένεια που είναι πιο συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες.

2. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Αν και η νόσος απαντάται σε όλο τον κόσμο, η δηλούμενη επίπτωση της είναι υψηλότερη στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, πιθανότατα λόγω των αποτελεσματικότερων συστημάτων επιτήρησης [11]. Οι λοιμώξεις NTS έχουν παγκόσμια κατανομή, ενώ οι περισσότερες λοιμώξεις από τυφοειδή σαλμονέλα στις Ηνωμένες Πολιτείες αποκτώνται στο εξωτερικό.

2.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα NTS

Παγκοσμίως:

- Ο συνολικός ετήσιος αριθμός των διαρροϊκών ασθενειών εκτιμάται ότι είναι 2,8 δισεκατομμύρια, με τις λοιμώξεις από σαλμονέλα να αντιπροσωπεύουν περίπου το 3% αυτών των ασθενειών [11-12].

- Λόγω της αυτοπεριοριζόμενης φύσης των περισσότερων εντερικών λοιμώξεων από σαλμονέλα, τα δεδομένα που συλλέγονται από τις αρχές δημόσιας υγείας αντιπροσωπεύουν συνήθως ένα κλάσμα των συνολικών περιπτώσεων.
- Τα μη τυφοειδή είδη σαλμονέλας (NTS) προκαλούν 93,8 εκατομμύρια ασθένειες παγκοσμίως, εκ των οποίων περισσότερες από 80 εκατομμύρια σχετίζονταν με την τροφή, και ευθύνονται για περίπου 155.000 θανάτους κάθε χρόνο. [11]

Δεδομένα για τις Ηνωμένες Πολιτείες:

- Στο CDC (Centers for Disease Control and Prevention) αναφέρονται περισσότερα από 45.000 κρούσματα μη τυφοειδούς σαλμονέλας ετησίως. Το 40% των τεκμηριωμένων με καλλιέργεια λοιμώξεων αφορά παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών [13]. Τα στοιχεία αυτά εξακολουθούν να αποτελούν υποεκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης των λοιμώξεων από NTS. Το Δίκτυο Ενεργού Επιτήρησης Τροφιμογενών Νοσημάτων (FoodNet), εκτιμά ότι υπάρχουν 39 περιπτώσεις μη επιβεβαιωμένης σαλμονέλλωσης για κάθε περίπτωση επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια [14].
- Το CDC εκτιμά ότι τα βακτήρια μη τυφοειδούς σαλμονέλας προκαλούν περίπου 1,35 εκατομμύρια λοιμώξεις, 26.500 νοσηλείες και 420 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο.
- Από το 2006 έως το 2008, τα στελέχη NTS ήταν η κύρια αιτία τροφιμογενών ασθενειών που οδήγησαν σε νοσηλεία και θάνατο [15], και ευθύνονταν για περίπου το 11% των 9,4 εκατομμυρίων τροφιμογενών ασθενειών στις Ηνωμένες Πολιτείες, δεύτερα σε σειρά συχνότητας μετά τον νοροϊό.
- Το 2010 η λοίμωξη από σαλμονέλα ήταν η συχνότερη τροφιμογενής λοίμωξη. Το ποσοστό εμφάνισής της ήταν 17,6 ασθένειες ανά 100.000 άτομα. Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών είχαν το υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης (69,5 λοιμώξεις ανά 100.000 παιδιά). Η *Salmonella enteritidis* ήταν ο πιο κοινός ορότυπος που απομονώθηκε (22% των περιπτώσεων), ακολουθούμενος από τη *Salmonella newport* (14%) και τη *Salmonella typhimurium* (13%). [15]
- Το 2011 τα στοιχεία από το δίκτυο ενεργής επιτήρησης τροφιμογενών ασθενειών (FoodNet) αποκάλυψαν μια σταθερή αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων από σαλμονέλα στις πολιτείες των ΗΠΑ.

Ευρώπη:

- Το 2008, η μέση δηλούμενη επίπτωση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (εκτός της Ολλανδίας και της Ισπανίας) και στις χώρες της ΕΕΑ/EFTA (European Economic Area/European Free Trade Association), ήταν 29,8 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους [16].
- Αντίθετα, το 2020 ήταν 14 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού, δηλαδή μειωμένη σε σχέση με το 2008 [17].
- Μετά το *Campylobacter* spp., η *Salmonella* spp. αποτελεί το δεύτερο συχνότερο βακτηριακό αίτιο τροφιμογενών λοιμώξεων στην Ευρώπη. Είναι το κύριο βακτηριακό αίτιο επιδημιών τροφιμογενούς αιτιολογίας και ένα από τα συχνότερα αίτια της διάρροιας των ταξιδιωτών.

2.2 Τυφοειδής σαλμονέλα (*Salmonella typhi* και *paratyphi*)

Παγκοσμίως:

- Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) υπολογίζει 16-33 εκατομμύρια περιπτώσεις τυφοειδούς πυρετού παγκοσμίως και 500.000-600.000 θανάτους.

ΗΠΑ:

- Η Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική, έχουν την χαμηλότερη επίπτωση γεγονός που αποδίδεται στην παροχή καθαρού νερού και στην ανάπτυξη πιο εξελιγμένων συστημάτων αποχέτευσης.
- Στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι εμφανίζονται περίπου 200 έως 300 περιπτώσεις τυφοειδούς πυρετού ετησίως [18]. Η πλειονότητα (περίπου το 80%) των κρουσμάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες αποκτάται κατά τη διάρκεια ταξιδιών διεθνώς, ιδίως σε περιοχές όπου ο τυφοειδής πυρετός ενδημεί, όπως είναι η Ινδία και το Πακιστάν [11].
- Τα παιδιά αντιπροσωπεύουν περίπου το 40% αυτών των περιπτώσεων [18].

Αναπτυσσόμενες χώρες:

- Πέντε ασιατικές χώρες θεωρούνται ενδημικές για τον τύφο: Κίνα, Ινδία, Ινδονησία, Πακιστάν και Βιετνάμ. [11,19].
- Σύμφωνα με τη παγκόσμια επιτήρηση, χώρες της νοτιοκεντρικής και νοτιοανατολικής Ασίας (π.χ. Μπαγκλαντές, Ινδία, Ινδονησία, Νεπάλ, Πακιστάν και Βιετνάμ) και η νότια Αφρική έχουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης τυφοειδή πυρετού, που υπολογίζεται ότι είναι περισσότερα από 100 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμό ανά έτος.
- Οι λοιμώξεις από σαλμονέλα στις αναπτυσσόμενες χώρες φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με τη μόλυνση του νερού παρά με τα τρόφιμα. Η κακή υγιεινή και η έλλειψη πρόσβασης σε καθαρό νερό είναι οι κύριοι λόγοι πίσω από τέτοια υψηλή συχνότητα [11,19].
- Η απόκτηση επιδημιολογικών δεδομένων από αναπτυσσόμενες χώρες υπήρξε πρόκληση λόγω των ανεπαρκών συστημάτων επιτήρησης σε πολλές από αυτές τις χώρες. Επίσης, η οριστική διάγνωση του NTS γίνεται με βάση την εργαστηριακή ανάλυση και τον προσδιορισμό των οροτύπων. Ως εκ τούτου, παραμένει ως επί το πλείστον αδιάγνωστη σε άτομα που παρουσιάζουν μη επιπλεγμένη διαρροϊκή νόσο. Στην πραγματικότητα, ο έλεγχος διενεργείται μόνο όταν η σοβαρότητα του περιστατικού απαιτεί εκτενέστερη αξιολόγηση και ενδεχομένως νοσοκομειακή περίθαλψη.

2.3 Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα

Η NTS επιτηρείται στην Ελλάδα μέσω του Συστήματος Υποχρεωτικής Δήλωσης Νοσημάτων (ΣΥΔΝ) και αποτελεί το συχνότερα δηλούμενο τροφιμογενές νόσημα [20].

Διαχρονική Τάση:

- Για το διάστημα 2004-2021: συνολικά, δηλώθηκαν 11.025 κρούσματα μη τυφο-παρατυφικής σαλμονέλλωσης. Για το ίδιο διάστημα, η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση του νοσήματος στην Ελλάδα ήταν 6 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτωτική τάση της μη τυφο-παρατυφικής σαλμονέλλωσης κατά την περίοδο αυτή. [20]

- Τη περίοδο 2004-2021, οι συχνότεροι δηλωθέντες ορότυποι ήταν οι *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. bovis/morbificans* και *S. oranienburg*.
- Το 2021, δηλώθηκαν μέσω του ΣΥΔΝ 269 κρούσματα NTS. Στο σύνολο των 79 κρουσμάτων για τα οποία ήταν διαθέσιμη η πληροφορία, τα 29 είχαν ορότυπο *Salmonella enteritidis*, χωρίς αναφερόμενο ιστορικό ταξιδιού σε χώρες του εξωτερικού εντός του χρόνου επώασης.
- Υψηλότερη επίπτωση σημειώθηκε στην περιφέρεια Βορείου Αιγαίου (9 κρούσματα/100.000 κατοίκους) και χαμηλότερη στην περιφέρεια Νοτίου Αιγαίου (3 κρούσματα/100.000 κατοίκους).
- Το 17% των κρουσμάτων ανέφερε παρόμοια συμπτωματολογία και σε άλλο άτομο στο περιβάλλον τους, ενώ το 3% ανέφερε πρόσφατο ταξίδι στο εξωτερικό (εντός του χρόνου επώασης).

2.4 Δημογραφικά στοιχεία που σχετίζονται με τη φυλή, το φύλο και την ηλικία

Η επίπτωση της λοίμωξης για όλους τους ορότυπους NTS είναι σχεδόν διπλάσια στους Μαύρους και τους Λατίνους με τη *Salmonella typhimurium* να είναι το πιο κοινό παθογόνο. [21]

Άτομα ηλικίας κάτω των 5 ετών ή άνω των 70 ετών εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά προσβολής. [10,21] Σύμφωνα με τα δεδομένα του ΣΥΔΝ στην Ελλάδα, κατά την περίοδο 2004-2021, το νόσημα παρουσίασε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε παιδιά ηλικίας 0-4 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση ήταν 45 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ στις υπόλοιπες δεν ξεπερνούσε τα 14 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού. Η μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση του νοσήματος ήταν 6 και 5,3 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού για τους άντρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα στην Ελλάδα.

Παγκοσμίως δεν παρατηρούνται διαφορές ως προς το φύλο. [21]. Το νόσημα παρουσιάζει εποχικότητα με αύξηση της μέσης μηνιαίας δηλούμενης επίπτωσής το καλοκαίρι (κορυφώνεται τον Αύγουστο), και μείωση αυτής σταδιακά τους επόμενους μήνες [4] .

3. Τρόπος μετάδοσης “Πηγές μόλυνσης”

3.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα

Η σαλμονέλα ζει στις εντερικές οδούς των ανθρώπων και των ζώων. Πλειάδα οικόσιτων και άγριων ζώων (πουλερικά, χοίροι, βοοειδή, σκύλοι, γάτες, γαλοπούλες, ερπετά και αμφίβια) αποτελούν δεξαμενές για τους οργανισμούς NTS. Η χρόνια φορεία αν και συχνή σε ζώα και πουλιά, είναι σπάνια στους ανθρώπους [1,21].

Σε γενικές γραμμές, η ποσότητα βακτηρίων που πρέπει να καταποθεί από έναν υγιή άνθρωπο ξενιστή για να εκδηλωθεί συμπτωματική νόσος κυμαίνεται από 10^6 έως 10^8 οργανισμούς (10^3 - 10^5 σύμφωνα με άλλα βιβλιογραφικά στοιχεία). Σε βρέφη και ανοσοκατεσταλμένα παιδιά, η νόσος μπορεί να προκληθεί από την κατάποση μικρότερου βακτηριακού ενοφθαλμισμού. Οι τρόποι μετάδοσης είναι οι ακόλουθοι:

- **Κατανάλωση μολυσμένης τροφής.**

Η *Salmonella* spp. μεταδίδεται με την εντερο- στοματική οδό με την κατανάλωση τροφίμων ή νερού που έχουν μολυνθεί με μικρές ποσότητες περιττωμάτων ζώων. Τα μολυσμένα τρόφιμα συνήθως φαίνονται και μυρίζουν φυσιολογικά. Συχνά, πρόκειται για τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως το βόειο κρέας, τα πουλερικά, το γάλα, τα ψάρια ή τα αυγά, αλλά οποιοδήποτε τρόφιμο, συμπεριλαμβανομένων των λαχανικών και των φρούτων, μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων ή των επεξεργασμένων τροφίμων, μπορεί να μολυνθεί [22-26]. Πρόσφατα, έχουν καταγραφεί κρούσματα σαλμονέλας που αποδόθηκαν σε εμπορικά παραγόμενα είδη, όπως φυστικοβούτυρο, κατεψυγμένες πίτες και ξηρή τροφή για σκύλους.

Τροφές πλούσιες σε λίπη όπως η σοκολάτα και το τυρί, προστατεύουν το μικροοργανισμό από το γαστρικό οξύ, μειώνοντας τη μολυσματική δόση σε λίγους μόνο μικροοργανισμούς. [4,27]

Η *Salmonella* spp. μπορεί και πολλαπλασιάζεται σε θερμοκρασίες από 7°C έως 46°C, οπότε ανεπαρκές ψήσιμο των τροφίμων επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό των

μικροοργανισμών σε ικανό αριθμό για να προκαλέσουν λοίμωξη. Καταστρέφεται αν παραμείνει σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 70°C για τουλάχιστον 2 λεπτά. Τα αυγά μπορεί να μολυνθούν με 2 τρόπους: οι οργανισμοί στην επιφάνεια του κελύφους διεισδύουν στο αυγό ή μπορεί να υπάρξει απευθείας διαωοθηκικός εμβολιασμός του οργανισμού στον κρόκο του αυγού. Ωστόσο, τα κρούσματα σαλμονέλας που σχετίζονται με τα αυγά έχουν μειωθεί με την πάροδο του χρόνου λόγω της εκτεταμένης χρήσης αντιμικροβιακών στη βιομηχανία πουλερικών και των αυστηρότερων προληπτικών μέτρων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η τρέχουσα εκτιμώμενη συχνότητα μόλυνσης των αυγών με *Salmonella* είναι 1 στα 20.000 αυγά. Στη Μεγάλη Βρετανία, απαιτείται από το νόμο όλες οι όρνιθες να είναι εμβολιασμένες κατά της σαλμονέλας. Αυτό το μέτρο προστασίας, που θεσπίστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990, έχει οδηγήσει σε μείωση των κρουσμάτων σαλμονέλας στη Βρετανία από 14.771 το 1997 σε μόλις 581 κρούσματα το 2009.

- **Επαφή με μολυσμένα ζώα**

Η σαλμονέλα ζει στις εντερικές οδούς ανθρώπων και ζώων, συμπεριλαμβανομένων των πουλερικών και άλλων πτηνών, των αμφιβίων και των ερπετών (χελώνες, ιγκουάνα, σαύρες, φίδια), των τρωκτικών ζώων (χάμστερ, σκαντζόχοιροι, ποντίκια, αρουραίοι) και των κατοικίδιων ζώων (γάτες, σκύλοι). Η σαλμονέλα μπορεί να βρεθεί στα περιττώματα ορισμένων ζώων και οι άνθρωποι μπορεί να μολυνθούν εάν δεν πλύνουν τα χέρια τους μετά την επαφή με ζώα ή με περιττώματα αυτών. Ο χώρος όπου ζει ένα ζώο, όπως το κλουβί του ή το νερό στη δεξαμενή του ή τα μέρη όπου ένα ζώο κυκλοφορεί, μπορεί να είναι μολυσμένα με σαλμονέλα, η οποία μπορεί να προκαλέσει ασθένεια σε ανθρώπους που έρχονται σε άμεση επαφή με όλα τα παραπάνω.

Πολλά ζώα μπορεί να φέρουν μικρόβια σαλμονέλας, αλλά να φαίνονται απολύτως υγιή και καθαρά. Στο Μίσιγκαν των ΗΠΑ, μεταξύ Ιανουαρίου 2001 και Ιουνίου 2003, η σαλμονέλλωση που σχετίζονταν με ερπετά, κυρίως με χελώνες, εκτιμάται ότι προκάλεσε το 12% των περιπτώσεων σαλμονέλλωσης σε παιδιά ηλικίας 5 ετών ή μικρότερα [23].

- **Επιμόλυνση τροφίμου που δεν μαγειρεύεται πριν την βρώση μέσω επιφανειών ή σκευών από ήδη μολυσμένα τρόφιμα**

Μολυσμένα τρόφιμα μπορεί μέσω επιφανειών ή σκευών να αποτελέσουν πηγή επιμόλυνσης άλλων τροφίμων, τα οποία συνήθως δεν μαγειρεύονται πριν τη βρώση (όπως σαλάτες). Τα υπολείμματα από ωμό κρέας ή πουλερικά μπορούν να μολύνουν τις επιφάνειες και άλλα τρόφιμα στο ψυγείο ή στο καλάθι με τα ψώνια. Όταν το ωμό κρέας ή τα πουλερικά προετοιμάζονται σε σανίδα κοπής με μαχαίρι χωρίς να πλένονται σχολαστικά μεταξύ των χρήσεων, μπορούν να μολύνουν άλλα τρόφιμα.

- **Μετάδοση από χειριστή τροφίμων**

Συχνά σημειώνονται επιδημίες σαλμονέλλωσης μέσω της μόλυνσης ενός τροφίμου από ασθενή ή φορέα χειριστή τροφίμων [28-31].

Κατά την προετοιμασία ωμού κρέατος ή πουλερικών, οι χειριστές τροφίμων μπορούν να μεταφέρουν τη σαλμονέλα με τα χέρια τους σε άλλα τρόφιμα, εάν δεν πλένουν τα χέρια τους με σαπούνι μεταξύ των βημάτων προετοιμασίας των τροφίμων ή μετά από χρήση της τουαλέτας.

- **Σπανιότεροι τρόποι μετάδοσης**

- Μετάδοση από άτομο σε άτομο μέσω της έντερο-στοματικής οδού χωρίς τη μεσολάβηση ενδιάμεσου τροφίμου.

Η άμεση μετάδοση από άτομο σε άτομο είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ξενιστές με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της οξείας διαρροϊκής φάσης της νόσου. Παιδιά και ενήλικες με ακράτεια κοπράνων συμβάλλουν στη μετάδοση της νόσου. Σε χώρους ομαδικής διαβίωσης με ανεπαρκείς συνθήκες υγιεινής, η μετάδοση αυτού του τύπου μπορεί να προκαλέσει επιδημία. [27].

- Η κατανάλωση μη χλωριωμένου νερού, η επαφή μολυσμένων με κόπρανα κλινοσκεπασμάτων, παιχνιδιών και ρούχων αναφέρονται, επίσης, ως τρόποι μετάδοσης της σαλμονέλλωσης [1,32-34].

- Έχουν αναφερθεί διαπλακουντιακές και περιγεννητικές λοιμώξεις μετά από κολικό τοκετό καθώς και μετάδοση μέσω μητρικού θηλασμού.
- Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις μπορεί να σχετίζονται με τη χρήση μολυσμένου ιατρικού εξοπλισμού και θεραπευτικών ή διαγνωστικών παρασκευασμάτων, κυρίως ζωικής προέλευσης. Οι ενδοσκοπικές τεχνικές και η μετάγγιση αίματος αναφέρονται επίσης στην βιβλιογραφία.

3.2 Τυφοειδής σαλμονέλα

Οι άνθρωποι είναι ο μόνος φυσικός ξενιστής και δεξαμενή για τη *Salmonella typhi*. Μπορεί να επιβιώσει σε οποιοδήποτε είδος νερού για μέρες και σε μολυσμένα αυγά και κατεψυγμένα στρείδια για μήνες. Η ποσότητα των βακτηρίων που απαιτείται για την πρόκληση μόλυνσης κυμαίνεται από χίλια έως ένα εκατομμύριο οργανισμούς και οι περισσότερες λοιμώξεις συμβαίνουν μέσω της κατάποσης τροφής ή νερού μολυσμένου με ανθρώπινα κόπρανα.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο τυφοειδής πυρετός προκαλείται συνήθως από ταξίδια στο εξωτερικό. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη μετάδοση της *Salmonella typhi* περιλαμβάνουν ιστορικό επαφής με άτομα που έχουν μολυνθεί με τον οργανισμό, μηχρήση σαπουνιού για το πλύσιμο των χεριών και γενικότερα κακή προσωπική υγιεινή. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν την κατανάλωση ποτών ή τροφίμων από πλανόδιους πωλητές καθώς και την κατανάλωση ωμών φρούτων και λαχανικών που καλλιεργούνται σε χωράφια όπου η άρδευση γίνεται με μολυσμένο νερό και το λίπασμα που χρησιμοποιείται είναι επιμολυσμένο με λύματα.

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για μόλυνση με *Salmonella typhi*. Μια έρευνα από το Βιετνάμ το 2001 αναφέρει ότι τα γονίδια που συνδέονται με το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (HLA) παίζουν ρόλο στον προσδιορισμό της ευαισθησίας ή της ανοχής σε αυτή τη μόλυνση.

Ο παρατυφοειδής πυρετός απαιτεί υψηλότερες μολυσματικές δόσεις κατάποσης οργανισμών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το 30% των λοιμώξεων από *Salmonella paratyphi* σχετίζονται με την έκθεση σε χρόνιους φορείς. Η *Salmonella paratyphi* είναι

υπεύθυνη για ένα αυξανόμενο ποσοστό εντερικού πυρετού σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, ειδικά στην Ασία [19].

4 Παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με λοιμώξεις NTS στα παιδιά.

- Τα μικρά παιδιά <5 ετών και βρέφη καθώς και τα παιδιά με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις (όπως διαταραχές της αιμοσφαιρίνης, λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [HIV], κακοήθεια ή άλλες αιτίες ανοσοκαταστολής) έχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου και θανάτου από επιπλοκές.[35]
- Τα νεογνά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στη συμπτωματική σαλμονέλλωση εξαιτίας της υποχλωρυδρίας και του γρήγορου χρόνου γαστρικής εκκένωσης.
- Η φοίτηση σε κέντρο παιδικής φροντίδας με μολυσμένο βρέφος αποτελεί παράγοντα κινδύνου .
- Η κατάποση μολυσμένου βρεφικού παρασκευάσματος σχετίζεται πιθανότατα με την ακατάλληλη αποθήκευση και χειρισμό των ανοιγμένων δοχείων συμπτωκωμένης βρεφικής τροφής. Η μετακίνηση σε καλάθι αγορών με κρέας ή πουλερικά τοποθετημένα δίπλα στο παιδί, η έκθεση σε ερπετά και τα ταξίδια στο εξωτερικό, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου.
- Η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών κατά το προηγούμενο έτος έχει συσχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση NTS. Η διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου έχει αναφερθεί ως πιθανή αιτία, ωστόσο, μια εναλλακτική εξήγηση μπορεί να είναι ότι τα άτομα αυτά αποτελούν μια πιο ευάλωτη ομάδα, που χρειάζεται περισσότερα αντιβιοτικά και, γενικά, αποτελούν άτομα πιο επιρρεπή σε ασθένειες. [36]
- Ορισμένα φάρμακα (για παράδειγμα, φάρμακα για τη μείωση του γαστρικού οξέος ή τα κορτικοστεροειδή) μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μόλυνσης από σαλμονέλα.
- Οι ανοσοκατεσταλμένοι ξενιστές με αλλοιωμένη κυτταρική και χυμική ανοσία είναι επίσης ευάλωτοι σε σοβαρές λοιμώξεις από σαλμονέλα.
- Η νόσος iNTS (διεισδυτική μη τυφοειδής σαλμονέλλωση) σχετίζεται επίσης με συγκεκριμένες μορφές ανοσοκαταστολής. Αυτές περιλαμβάνουν τη χρόνια κοκκιωματώδη νόσο (ελάττωμα της οξειδωτικής κυτταρικής θανάτωσης) και κληρονομικές ανεπάρκειες κυτταροκινών που είναι γνωστό ότι είναι απαραίτητες για την ενδοκυτταρική θανάτωση, ιδίως της IL12 και της IL23. Τα παιδιά που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική νόσο είναι επίσης εξαιρετικά ευαίσθητα στις λοιμώξεις iNTS. Τα άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην ανάπτυξη σηψαιμίας και οστεομυελίτιδας με NTS λόγω μειωμένης φαγοκυτταρικής και

οψωνινοποιητικής ικανότητας [9,37,38].

Προστατευτικοί Παράγοντες

- Μελέτες δείχνουν ότι ο θηλασμός αποτελεί ισχυρό προστατευτικό παράγοντα έναντι της απόκτησης *Salmonella* στη βρεφική ηλικία [39].
- Μεταξύ των παιδιών, υπάρχει σχετικά χαμηλή επίπτωση της νόσου NTS σε ηλικίες κάτω των 6 μηνών, που πιθανώς οφείλεται στη διαπλακουντιακή μεταφορά προστατευτικής IgG και στο θηλασμό που δρα προστατευτικά [39].

5. Παθοφυσιολογία

5.1 Παθογένεση μη τυφοειδούς σαλμονέλας

Η σαλμονέλα είναι προαιρετικά ενδοκυττάριο παθογόνο που μπορεί να επιβιώσει εντός των μακροφάγων των ξενιστών. Τα περισσότερα στελέχη NTS προκαλούν φλεγμονώδη εντεροκολίτιδα και διάρροια. Σπάνια είναι διεισδυτικά σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές. Ωστόσο, ορότυποι όπως η *Salmonella Choleraesuis* και η *Salmonella Dublin* μπορεί να προκαλέσουν βακτηριαιμία γρήγορα, με μικρή ή και καθόλου εντερική συμμετοχή. Η γαστρική οξύτητα είναι ο πρώτος αμυντικός φραγμός για τον καταποθέντα οργανισμό και οποιαδήποτε κατάσταση μειώνει τον βαθμό οξύτητας διευκολύνει την επιβίωση της σαλμονέλας. Οι οργανισμοί που επιβιώνουν της γαστρικής οξύτητας πρέπει στη συνέχεια να ανταγωνιστούν τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου για να επιβιώσουν. Η χρήση αντιμικροβιακών από το στόμα σχετίζεται με μείωση της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία επιτρέπει στους οργανισμούς της σαλμονέλας να υπερτερούν και να ενισχύουν τη λοιμογόνο δράση τους σε ένα φλεγμονώδες περιβάλλον.

Προσκόλληση και εισβολή:

Η προσκόλληση στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού αυλού είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την επιβίωση του παθογόνου και την επακόλουθη εισβολή του στο γαστρεντερικό σωλήνα. Πολλαπλά γονίδια μεσολαβούν στην προσκόλληση. Οι κροσσοί διευκολύνουν την προσκόλληση στην κυτταρική επιφάνεια. Η σαλμονέλα προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα Μ (μεμβρανικά κύτταρα) τα οποία επικαλύπτουν τις πλάκες Peyer στο κόλον. Τα κύτταρα Μ έχουν ενδοκυτταρική δραστηριότητα και μεταφέρουν το παθογόνο από τον αυλό στη βασική περιοχή και το χόριο, πυροδοτώντας μια ταχεία

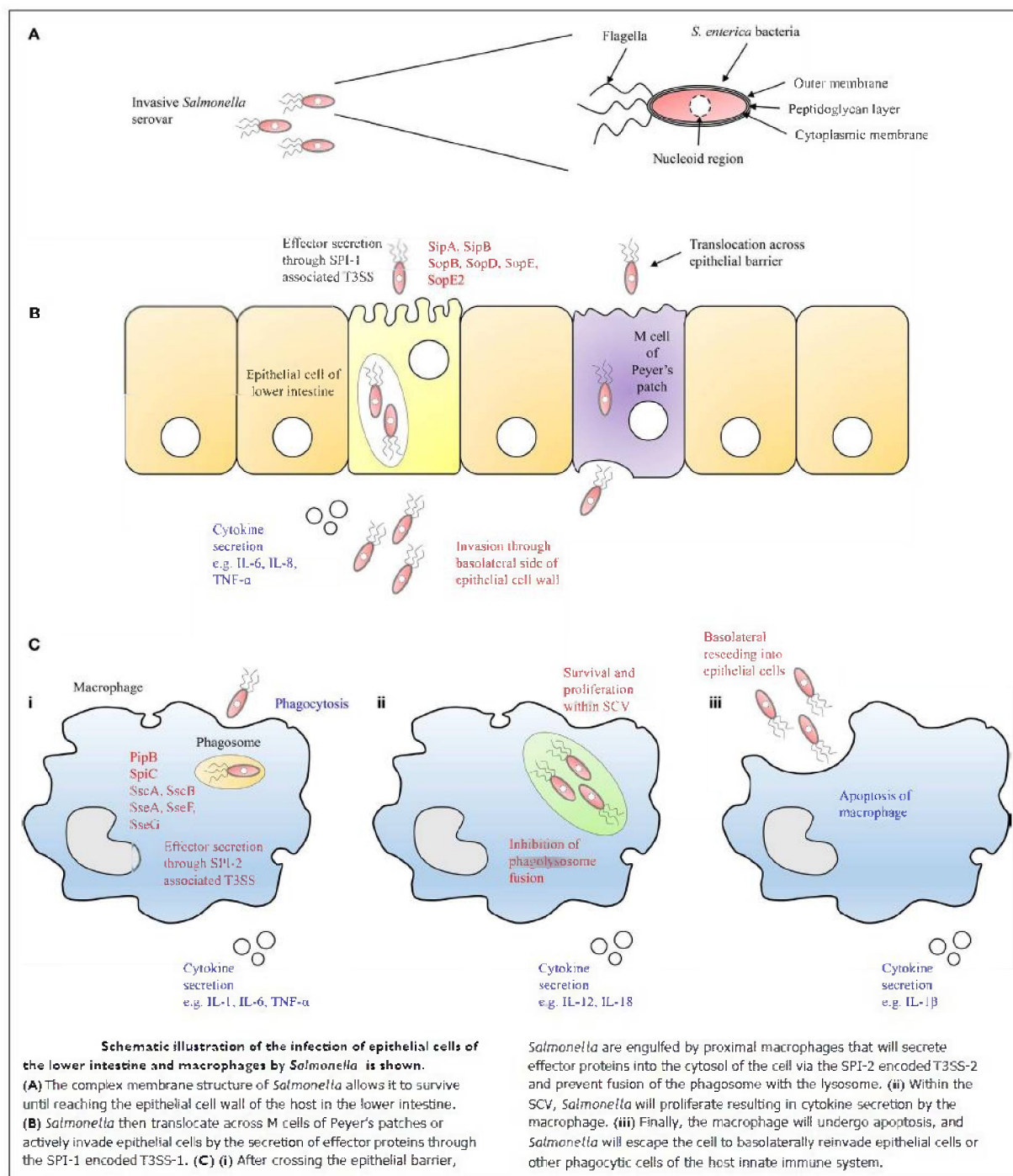
ανοσολογική απόκριση. Η εισβολή της σαλμονέλας μπορεί επίσης να συμβεί μέσω των δενδριτικών κυττάρων.

Μετά την είσοδο του παθογόνου στο κύτταρο, το παθογόνο περιέχεται σε ένα τροποποιημένο φαγόσωμα, γνωστό ως κενοτόπιο, όπου μπορεί να επιβιώσει και να αναπαραχθεί. Αυτό συμβάλλει και στην ικανότητα των μικροοργανισμών να μεταφέρονται στην κυκλοφορία και στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα [2]. **[Εικόνα 2]** Η ενδοκυτταρική βακτηριακή ανάπτυξη μπορεί να περιοριστεί από τη λειτουργία των μακροφάγων. Έτσι, άτομα με μειωμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, όπως αυτά με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν πιο σοβαρές, διεισδυτικές λοιμώξεις NTS.

Φλεγμονώδης απόκριση και λοιμογόνος δράση:

Η αλληλεπίδραση του οργανισμού με τα κύτταρα-ξενιστές στον εντερικό βλεννογόνο πυροδοτεί την ενεργοποίηση προφλεγμονωδών κυτοκινών που προσελκύουν τα ουδετερόφιλα στο σημείο και ευθύνονται για τα συμπτώματα της γαστρεντερίτιδας. Η μετανάστευση των ουδετερόφιλων προκαλεί επίσης την παρακυτταρική ροή υγρών και ηλεκτρολυτών. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από το γεγονός ότι στελέχη που συνήθως δεν προκαλούν εντερίτιδα, όπως η *Salmonella typhi*, δεν προκαλούν μετανάστευση ουδετερόφιλων.

Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της μόλυνσης του ανθρώπου (ξενιστή) - των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και των μακροφάγων - από σαλμονέλα



Παθογένεση σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές:

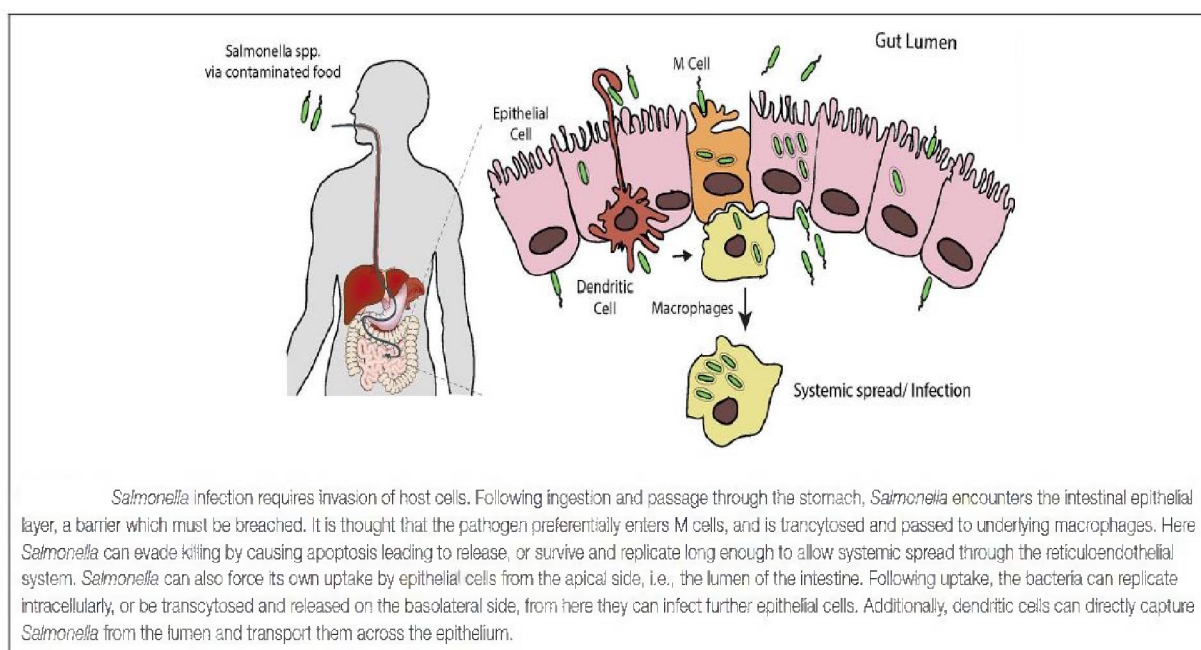
Άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σοβαρή λοίμωξη από NTS περιλαμβάνουν τη μειωμένη κυτταρική (λειτουργία των Τ κυττάρων) και χυμική ανοσία (λειτουργία των Β κυττάρων) καθώς και τη μειωμένη φαγοκυτταρική λειτουργία.

Η εξασθενημένη φαγοκυτταρική λειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο για διεισδυτική λοίμωξη

από NTS. Τα παιδιά με χρόνια κοκκιωματώδη νόσο, αιμοσφαιρινοπάθεια και ελονοσία είναι χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτής της ομάδας. Η φαγοκυτταρική δραστηριότητα περιορίζει την ανάπτυξη της σαλμονέλας ενδοκυτταρικά. Όταν αυτή είναι εξασθενημένη, δεν μπορεί να περιορίσει αυτή την ανάπτυξη κι έτσι διευκολύνεται η διείσδυση του μικροοργανισμού από τον υποβλεννογόνο χώρο στην κυκλοφορία.[40-41]

Συνολικά, η επέκταση της νόσου στα διάφορα όργανα εξαρτάται από τον ορότυπο, τον αριθμό των καταποθέντων μικροοργανισμών και την κατάσταση του ξενιστή. Εάν καταποθούν αρκετά μεγάλοι αριθμοί βακτηρίων, μπορούν να επιβιώσουν στο κανονικά θανατηφόρο όξινο pH του στομάχου. Μετά την κατάποση, η σαλμονέλα μπορεί να διεισδύσει στο λεπτό έντερο, προκαλώντας διάχυτη φλεγμονή του βλεννογόνου, οίδημα και μικροαποστήματα. Σε γενικές γραμμές, τα περισσότερα NTS δεν επεκτείνονται πέρα από τη lamina propria (στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού που βρίσκεται κάτω από το επιθήλιο) και τα λεμφαγγεία του εντέρου. [40-42] [Εικόνα 3]

Εικόνα 3: Είσοδος στην κυκλοφορία – βακτηριαιμία από Σαλμονέλα



5.2 Παθογένεση τυφοειδούς σαλμονέλας

Ο τυφοειδής πυρετός είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από σοβαρή συστηματική νόσο με πυρετό και κοιλιακό άλγος που κλασικά σχετίζεται με τη *Salmonella typhi*. Ωστόσο, άλλες *Salmonellae* μπορεί να προκαλέσουν παρόμοιο σύνδρομο (π.χ. *Salmonella paratyphi* A, *Salmonella schottmuelleri*, *Salmonella choleraesuis*).

Ο όρος εντερικός πυρετός αναφέρεται κυρίως στον τυφοειδή και στον παρατυφοειδή πυρετό. Η παθογένεση της *Salmonella typhi* παρουσιάζει ομοιότητες με τη μόλυνση από NTS. Ο μηχανισμός προσκόλλησης στο εντερικό επιθήλιο είναι παρόμοιος και η σοβαρότητα της μόλυνσης εξαρτάται από την ποσότητα των οργανισμών που έχουν καταποθεί. Άτομα σε ανοσοκαταστολή ή με επιπλέον παράγοντες κινδύνου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για τυφοειδή πυρετό και μπορεί να εμφανίσουν πιο σοβαρή ασθένεια με μικρότερες ποσότητες οργανισμών.

Σε αντίθεση με το NTS, η *Salmonella typhi* δεν προκαλεί πρόιμη φλεγμονώδη απάντηση στο έντερο του ξενιστή. Οι οργανισμοί που καταπίνονται προσκολλώνται στο εντερικό επιθήλιο του λεπτού εντέρου και διεισδύουν στον βλεννογόνο μέσω του λεμφικού ιστού των πλακών Peyer. Στη συνέχεια, οι οργανισμοί μεταφέρονται μέσω του λεμφικού συστήματος ή μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Έπειτα, η *Salmonella typhi* στρατολογεί μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, προκαλώντας υπερτροφία των πλακών Peyer. Τα παραπάνω συμβάντα μαζί με τη νέκρωση του εντερικού ιστού είναι πιθανόν οι μηχανισμοί που ευθύνονται για το κοιλιακό άλγος και τη διάρρηση του εντέρου που παρατηρούνται στον τυφοειδή πυρετό. Οι οργανισμοί στη συνέχεια φτάνουν στο ήπαρ, τον σπλήνα και τον μυελό των οστών μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.

Ο πολλαπλασιασμός του οργανισμού γίνεται εντός του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και εκδηλώνεται με τα κλασικά συμπτώματα της σοβαρής αδιαθεσίας, της ηπατοσπληνομεγαλίας και της γενικευμένης σήψης. Αυτή η εντερική εισβολή και η πρωτογενής βακτηριαιμία εμφανίζονται εντός 24 ωρών από την κατάποση των οργανισμών [43]. Η μεταφορά των οργανισμών της σαλμονέλας μέσω της κυκλοφορίας του αίματος συμβαίνει κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της νόσου [44]. Επιπλέον, ο μυελός των οστών αποτελεί θέση για την αναπαραγωγή της *Salmonella typhi*, γεγονός που δικαιολογεί και τη χρήση αυτής της θέσης – του μυελού των οστών – ως διαγνωστικό εργαλείο με καλλιέργεια σε ασθενή που είχε μια παρατεταμένη νόσο ή που έχει ήδη λάβει αντιμικροβιακή αγωγή [45].

5.3 Η χρόνια φορεία ορίζεται ως η απέκκριση του οργανισμού στα κόπρανα ή στα ούρα για περισσότερο από 1 χρόνο μετά την οξεία μόλυνση. Ο οργανισμός παραμένει σε μικρές ποσότητες μέσα στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και η επανεργοποίησή του μπορεί να πυροδοτηθεί μετά από καταστάσεις που προκαλούν μείωση της λειτουργικότητας της ιντερφερόνης γ.

5.4 Περίοδος επώασης

Ανάλογα με τον αριθμό των μικροοργανισμών που έχουν καταποθεί, η περίοδος επώασης του νοσήματος κυμαίνεται από 6 έως 72 ώρες. Τα περισσότερα κρούσματα εμφανίζονται μέσα σε 12-36 ώρες από την έκθεση, αλλά έχουν αναφερθεί και ακραίες τιμές χρόνου επώασης, έως και 16 ημέρες [1,21].

5.5 Περίοδος μεταδοτικότητας

Η περίοδος μεταδοτικότητας της νόσου διαρκεί για όσο χρονικό διάστημα αποβάλλεται το παθογόνο με τα κόπρανα. [1,21] Μετά τη μόλυνση με NTS και χωρίς αντιμικροβιακή θεραπεία, ο οργανισμός αποβάλλεται στα κόπρανα για περίπου 4 έως 6 εβδομάδες. Παρόλο που τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες εκκρίνουν *Salmonella* στα κόπρανά τους για όχι περισσότερο από 8 εβδομάδες μετά τη μόλυνση, τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών μπορεί να έχουν πιο παρατεταμένη απέκκριση για διάστημα έως και 20 εβδομάδων μετά τη νόσο. Οι ακραίες ηλικίες, η ανοσοκαταστολή και η αντιμικροβιακή θεραπεία αποτελούν παράγοντες που ευθύνονται για παρατεταμένη απέκκριση στα κόπρανα.

6. Κλινική εικόνα

Είναι σημαντική η σωστή και λεπτομερής λήψη ιστορικού (πρόσφατα ταξίδια στο εξωτερικό, πιθανή έκθεση και επαφή με ζώα, μέλη της οικογένειας με ανάλογα συμπτώματα γαστρεντερίτιδας, πρόσφατη εμφάνιση κρουσμάτων στην κοινότητα), για τον προσδιορισμό πιθανής πηγής σαλμονέλας και έγκυρης διάγνωσης.

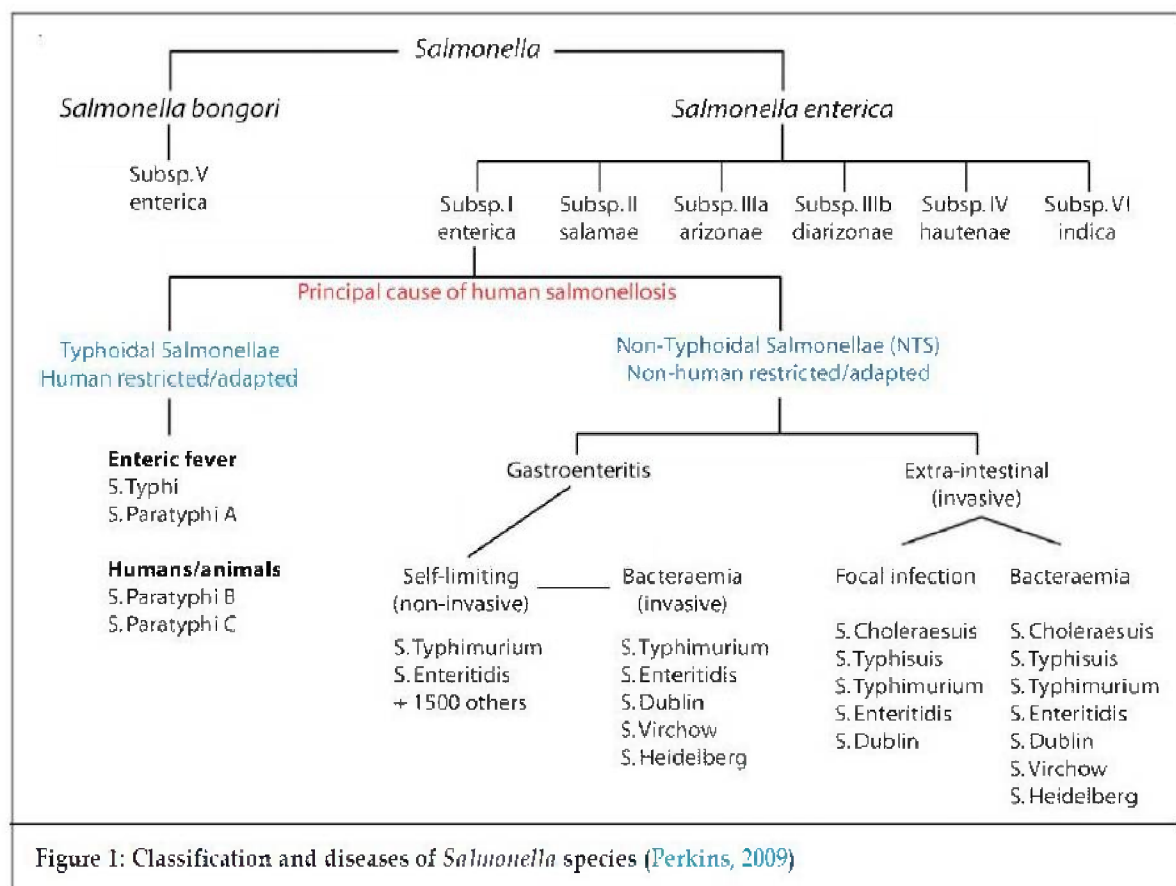
6.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα

Η μη τυφοειδής σαλμονέλα προκαλεί, γενικά, μια αυτοπεριοριζόμενη γαστρεντερίτιδα σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές. Ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό ατόμων μπορεί να παρουσιάσει

διεισδυτική νόσο και εξωεντερικές λοιμώξεις, όπως μηνιγγίτιδα και οστεομυελίτιδα, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ξενιστή και τους ορότυπους του παθογόνου. Ανοσοκατεσταλμένα άτομα είναι πιο επιρρεπή σε σοβαρές ασθένειες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, εμφανίζεται πιο συχνά ως μια συστηματική νόσος που δεν μπορεί να διακριθεί κλινικά από τον εντερικό πυρετό. Σε αυτές τις χώρες, τα παιδιά είναι πιο επιρρεπή να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές από λοιμώξεις NTS. Τα συμπτώματα της λοίμωξης με NTS εξαρτώνται επίσης από τον αριθμό των προσλαμβανόμενων βακτηρίων.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου από NTS μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 κύριες κατηγορίες: οξεία γαστρεντερίτιδα, βακτηριαιμία, εξωεντερικές εστιακές λοιμώξεις και ασυμπτωματική φορεία [46]. [Εικόνα 4]

Εικόνα 4: Συσχέτιση των ειδών/τύπων και αντιγονικών ορότυπων της Σαλμονέλας ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης (εντερικές και εξωεντερικές μορφές νόσου)



Οξεία γαστρεντερίτιδα

Η οξεία αυτοπεριοριζόμενη γαστρεντερίτιδα είναι η πιο κοινή κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από NTS. Η νόσος εκδηλώνεται με μη αιματηρή διάρροια (στην πλειονότητα των περιπτώσεων) η οποία διαρκεί συνήθως 3-7 ημέρες, πυρετό (σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων), κοιλιακό άλγος που προηγείται της διάρροιας, μυαλγία, κεφαλαλγία, ναυτία (που μπορεί επίσης να προηγείται της διάρροιας) και έμετο. Συνήθως τα συμπτώματα έχουν αιφνίδια έναρξη.

Υψηλότερη δόση βακτηρίων που έχουν καταποθεί συσχετίζεται με πιο σοβαρή ασθένεια και παρατεταμένη διάρκεια ασθένειας. Όλα τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν εντός 1 εβδομάδας σε υγιείς ξενιστές. Ο πυρετός είναι πιθανό να υποχωρήσει μέσα σε 48 έως 72 ώρες και η διάρροια αναμένεται να διαρκέσει όχι περισσότερο από 10 ημέρες. Εάν η διάρροια επιμένει, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες διαγνώσεις. Η οριστική διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με καλλιέργεια κοπράνων.

Κατά τη φυσική εξέταση, οι ασθενείς μπορεί να έχουν σημεία αφυδάτωσης, όπως καθυστερημένο χρόνο επαναπλήρωσης των τριχοειδών αγγείων, εισέχοντες οφθαλμικούς βολβούς, ξηρότητα βλεννογόνων ή ταχυκαρδία. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ευαισθησία στην ψηλάφηση κατά την εξέταση της κοιλιάς στην περιομφαλική και κάτω δεξιά περιοχή (λαγόνιο βόθρο), η οποία ευαισθησία, άλλωστε, μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί από την οξεία σκωληκοειδίτιδα. Τα κόπρανα είναι συνήθως μη αιματηρά, αλλά μπορεί να υπάρχει δυσεντερία και η δακτυλική εξέταση να αποκαλύψει κόπρανα με πρόσμιξη αίματος ή βλέννης.

Η αφυδάτωση και η διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών είναι οι πιο συχνές επιπλοκές της γαστρεντερίτιδας από NTS, κυρίως στα μικρά παιδιά και τους ηλικιωμένους. Σε νεογνά, βρέφη και παιδιά ανοσοκατεσταλμένα ή με γαστρική αχλωρυδρία/χαμηλή οξύτητα γαστρικού υγρού, τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν για αρκετές εβδομάδες με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Η βακτηριαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε βρέφη με NTS γαστρεντερίτιδα και τα περισσότερα χρήζουν νοσηλείας. Η βακτηριαιμία μπορεί να οδηγήσει σε εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα και οστεομυελίτιδα [47]. Άτομα με ελκώδη κολίτιδα που έχουν μολυνθεί με NTS μπορεί να παρουσιάσουν τοξικό megacolon, συστηματική προσβολή και θάνατο. Στη βιβλιογραφία, έχει περιγραφεί αντιδραστική αρθρίτιδα, χωρίς κλινική εικόνα σηπτικής αρθρίτιδας, μετά από NTS γαστρεντερίτιδα στο 2% των περιστατικών. Αυτή η επιπλοκή συνήθως παρατηρείται σε άτομα που είναι θετικά στο σύστημα ιστοσυμβατότητας για HLA-B27.

Βακτηριαμία (BSI: bloodstream infection)

Συνολικά, η βακτηριαμία εμφανίζεται ως επιπλοκή στο 1-5% των ασθενών με NTS γαστρεντερίτιδα, αν και το ποσοστό αυτό μάλλον είναι υποεκτίμηση καθώς δεν λαμβάνονται πάντοτε καλλιέργειες αίματος. Η *Salmonella choleraesuis*, η *S. heidelberg* και η *S. dublin* φαίνεται να είναι πιο διεισδυτικές και σχετίζονται συχνότερα με βακτηριαμία [48,49]. Τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη της *Salmonella typhimurium* έχουν συσχετιστεί με 2 έως 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριαμίας [50]. Η επίπτωση και η σχετική νοσηρότητα και θνησιμότητα του NTS-BSI εξαρτώνται από την ηλικία και την παρουσία προδιαθεσικών υποκείμενων καταστάσεων του ξενιστή. Η BSI εμφανίζεται πιο συχνά σε βρέφη και σε ανοσοκατεσταλμένα και υποσιτισμένα παιδιά [51-53]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η επίπτωση του διεισδυτικού NTS υπολογίστηκε σε 7,8 περιπτώσεις ανά 100.000 βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους [54]. Η βακτηριαμία από σαλμονέλα συνήθως εμφανίζεται με πυρετό ή σημεία σήψης, αλλά έχουν αναφερθεί περιστατικά σε βρέφη χωρίς ανάλογη κλινική εικόνα. Για το λόγο αυτό, δίνεται έμφαση στη λήψη καλλιέργειας αίματος σε βρέφη με υποψία ή επιβεβαιωμένη γαστρεντερίτιδα NTS, ακόμη και απουσία σημειολογίας σήψης.

Τα ανοσοκατεσταλμένα παιδιά κινδυνεύουν να αναπτύξουν σοβαρές εστιακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια του NTS-BSI, όπως μηνιγγίτιδα, εγκεφαλικό απόστημα, οστεομυελίτιδα, πυογενής σηπτική αρθρίτιδα ή πνευμονία. Προηγουμένως υγιή παιδιά έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο (3%) να αναπτύξουν τέτοιες εστιακές λοιμώξεις σε σύγκριση με τα ανοσοκατεσταλμένα (35%) [55,56]. Σε παιδιά με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), η σηψαιμία χωρίς εμφανή εστία μπορεί να εμφανιστεί ως σοβαρή επιπλοκή της λοίμωξης από NTS, παρά τη θεραπεία με αντιβιοτικά. Οι ασθενείς που έχουν υποκείμενες παθήσεις που σχετίζονται με αιμολυτική αναιμία (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία ή ελονοσία) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για BSI. Στην Αφρική, ο υψηλός επιπολασμός της ελονοσίας έχει καθιερωθεί ως σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για διεισδυτική νόσο από NTS. Η διεισδυτική λοίμωξη από NTS μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Η πρόγνωση είναι καλή σε κατά τα άλλα υγιείς γυναίκες, αλλά η διαπλακουντιακή μετάδοση του μικροοργανισμού μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση του εμβρύου και, πιθανώς, σε εμβρυϊκό θάνατο.

Στην **Εικόνα 5** αποτυπώνεται η επιδημιολογία και η θνητότητα των διεισδυτικών λοιμώξεων από *Salmonella* NTS ανά περιοχή, παγκοσμίως, ανάλογα το εισόδημα και το κοινωνικοοικονομικό εισόδημα, το φύλο και την ηλικία [57]. [**Εικόνες 5-7**].

Εικόνα 5: Περιστατικά και επίπτωση της μη-τυφοειδούς σαλμονέλας

	Cases (thousands)	Incidence (per 100 000)	Proportion of cases attributable to HIV
Year			
1990	342.0 (264.8 to 451.2)	5.9 (4.6 to 7.7)	5.2 (2.6 to 8.5)
1995	410.5 (319.7 to 535.9)	6.8 (5.3 to 8.8)	8.9 (4.8 to 14.2)
2000	521.2 (410.4 to 669.4)	8.3 (6.6 to 10.7)	11.0 (6.0 to 17.5)
2005	690.7 (552.2 to 873.6)	10.7 (8.5 to 13.6)	10.4 (5.5 to 16.9)
2010	622.0 (490.1 to 800.0)	9.2 (7.3 to 12.0)	8.5 (4.3 to 14.0)
2017	534.6 (409.0 to 705.0)	7.5 (5.7 to 10.0)	8.2 (4.4 to 13.2)
GBD super-region			
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	21.5 (15.7 to 28.3)	1.2 (0.9 to 1.6)	2.0 (1.1 to 3.3)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	4.8 (3.6 to 6.1)	1.3 (1.0 to 1.7)	5.3 (3.2 to 8.2)
High-income	10.9 (8.1 to 13.7)	1.1 (0.8 to 1.4)	19.1 (9.0 to 32.6)
Latin America and Caribbean	11.2 (8.4 to 14.4)	2.0 (1.5 to 2.6)	5.5 (3.1 to 8.9)
North Africa and Middle East	15.8 (12.3 to 20.3)	2.5 (2.0 to 3.2)	0.5 (0.2 to 0.9)
South Asia	48.9 (35.8 to 64.6)	2.7 (2.0 to 3.5)	0.9 (0.5 to 1.7)
Sub-Saharan Africa	421.6 (316.0 to 574.1)	34.5 (26.6 to 45.0)	9.5 (5.0 to 15.7)
Age group			
<5 years	233.4 (158.2 to 372.4)	34.3 (23.2 to 54.7)	0.5 (0.0 to 1.3)
5–14 years	120.8 (68.7 to 183.2)	9.3 (5.3 to 14.1)	1.6 (0.7 to 3.1)
15–49 years	146.9 (107.4 to 201.2)	3.8 (2.7 to 5.1)	22.3 (13.7 to 32.7)
50–69 years	26.8 (16.6 to 39.6)	2.0 (1.3 to 3.0)	25.4 (13.9 to 38.4)
≥70 years	6.6 (4.5 to 9.8)	1.5 (1.0 to 2.3)	15.5 (7.2 to 26.6)
Sex			
Male	278.2 (212.8 to 370.3)	7.7 (5.8 to 10.3)	7.6 (4.0 to 12.4)
Female	256.4 (196.1 to 340.8)	7.4 (5.6 to 9.9)	8.9 (4.9 to 14.3)
95% uncertainty intervals are included in parentheses. Year-specific, age-specific, and sex-specific estimates are global estimates for 2017. Rates are age standardised, except for age-specific estimates. GBD=Global Burden of Disease.			
Table 1: Cases and incidence of non-typhoidal salmonella invasive disease, and the proportion of cases attributable to HIV, by year, super-region, age, and sex			

Εικόνα 6: Παγκόσμιος χάρτης της επίπτωσης (/100.000) των διεισδυτικών λοιμώξεων από μη-τυφοειδή *Salmonella*

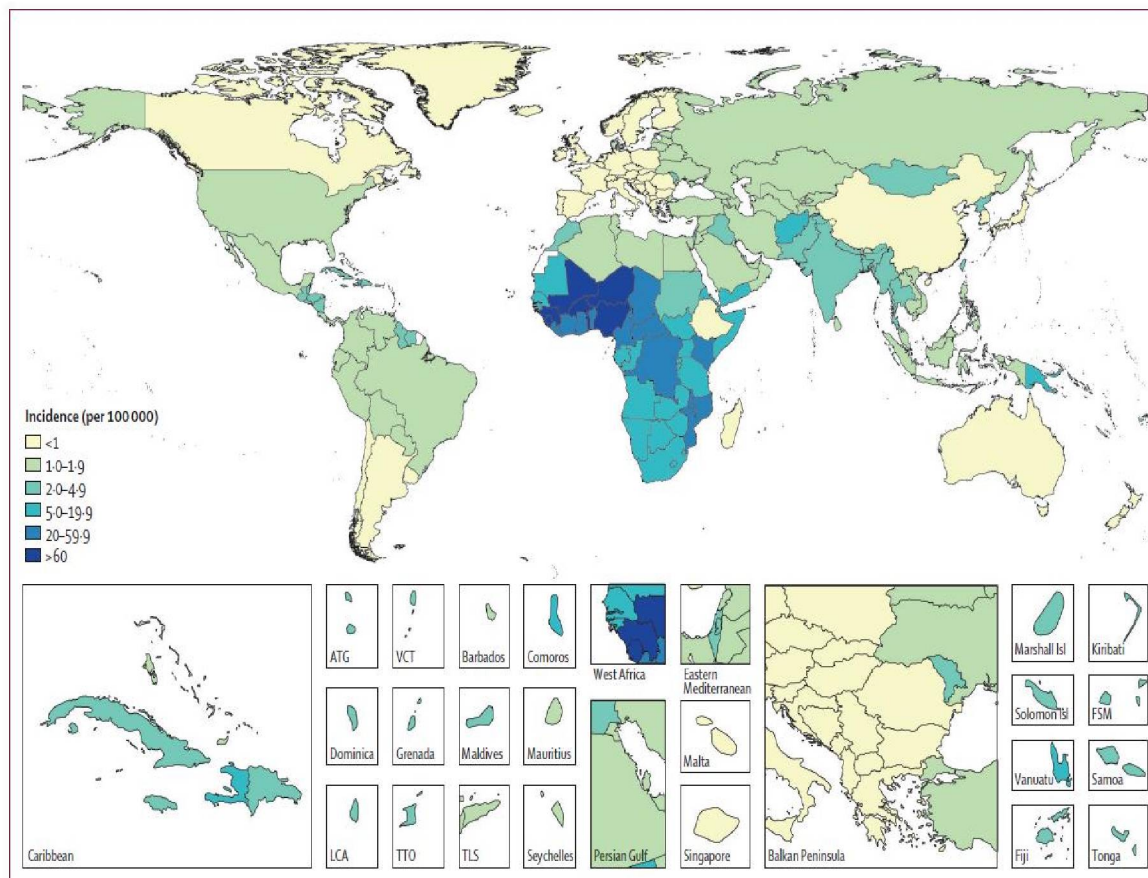


Figure 1: Non-typhoidal salmonella invasive disease incidence rates (per 100 000), by country, in 2017

Locations filled in white are those for which the Global Burden of Disease Study (GBD) does not produce estimates. The inset maps detail smaller locations. ATG=Antigua and Barbuda, VCT=Saint Vincent and the Grenadines, Isl=Islands, FSM=Federated States of Micronesia, LCA=Saint Lucia, TTO=Trinidad and Tobago, TLS=Timor-Leste.

Εικόνα 7: Παγκόσμιος χάρτης της επίπτωσης της θνητότητας (/100.000) των διεισδυτικών λοιμώξεων από μη-τυφοειδή *Salmonella*

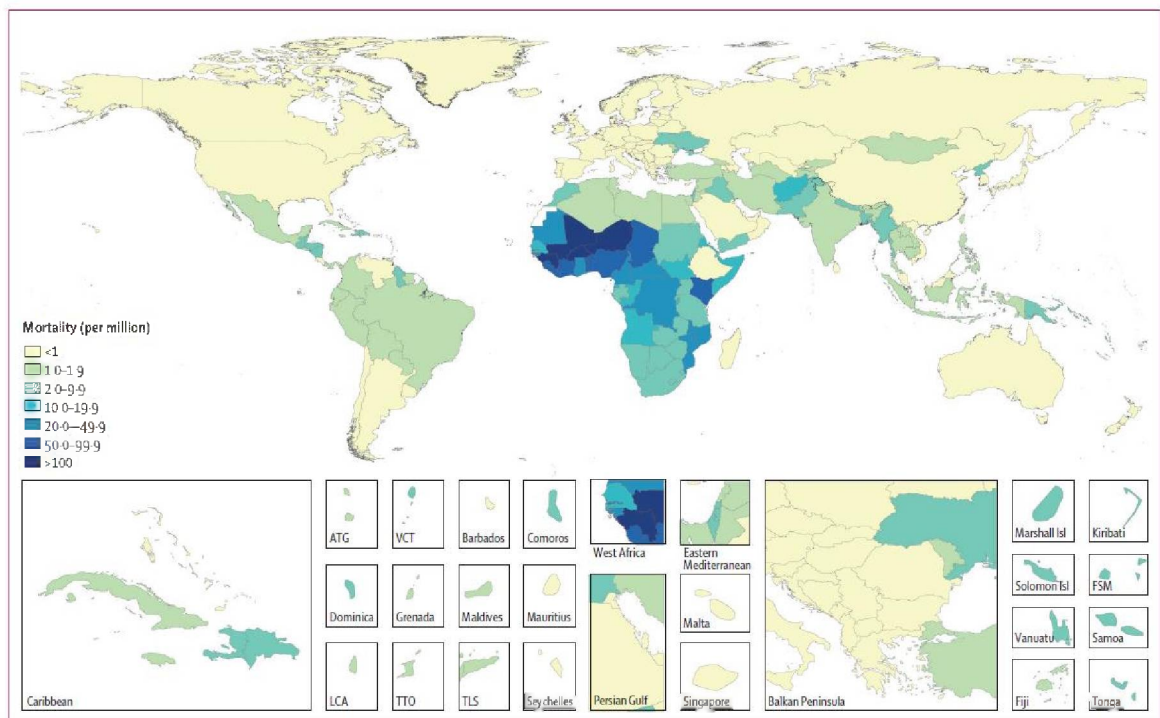


Figure 4: Non-typhoidal salmonella invasive disease mortality rates (per million), by country, in 2017

Unfilled locations are those for which the Global Burden of Disease Study (GBD) does not produce estimates. The inset maps detail smaller locations. ATG=Antigua and Barbuda, VCT=Saint Vincent and the Grenadines, Isl=Islands, FSM=Federated States of Micronesia, LCA=Saint Lucia, TTO=Trinidad and Tobago, TLS=Timor-Leste.

Εστιακές λοιμώξεις

Η NTS μπορεί να εξαπλωθεί μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε οποιοδήποτε όργανο κατά τη διάρκεια της μόλυνσης.

Οι υποκείμενες ανατομικές ανωμαλίες στον ξενιστή ενισχύουν τον κίνδυνο για λοιμώξεις και σε άλλη εστία, δευτεροπαθώς. Τα οστικά έμφρακτα και η οστεονέκρωση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία προδιαθέτουν στην ανάπτυξη οστεομυελίτιδας από σαλμονέλα. Η σηπτική, πυώδης, αρθρίτιδα από σαλμονέλα μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άτομα με προηγούμενο τραυματισμό των οστών και των αρθρώσεων.

Τα βρέφη με NTS-BSI διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν εστιακή μόλυνση από *Salmonella*. Η μηνιγγίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε νεογνά και βρέφη κάτω των 3 μηνών και σχετίζεται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας ή σοβαρά νευρολογικά κατάλοιπα στους επιβιώσαντες [58]. Άλλες εστιακές λοιμώξεις περιλαμβάνουν χολαγγειίτιδα και πνευμονία, μόνες τους ή ως συν-λοίμωξη με φυματίωση ή *Streptococcus pneumoniae*.

Ασυμπτωματικοί φορείς

Η ασυμπτωματική απέκκριση της *Salmonella* με τα κόπρανα είναι πολύ συχνή μετά από συμπτωματική ή ασυμπτωματική λοίμωξη NTS. Η διάρκεια της απέκκρισης φαίνεται να είναι μεγαλύτερη μετά από συμπτωματική λοίμωξη και είναι σύνηθες να υπάρχει διαλείπουσα αποβολή. Σε ασθενείς ηλικίας <5 ετών, η μέση διάρκεια απέκκρισης είναι περίπου 7 εβδομάδες. Το 18% αυτών των παιδιών, μπορεί να έχουν θετική καλλιέργεια κοπράνων 6 μήνες μετά την αρχική μόλυνση. Επομένως, σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, οι καλλιέργειες κοπράνων ως εξέταση ρουτίνας για παρακολούθηση, δεν συνιστώνται μετά από μη επιπλεγμένη γαστρεντερίτιδα από NTS [59].

Η νεαρότερη ηλικία, η συμπτωματική λοίμωξη, η θεραπεία με αντιβιοτικά και η μόλυνση με ένα στέλεχος *Salmonella* διαφορετικό από το *Salmonella typhimurium* αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες που σχετίζονται με την παρατεταμένη απέκκριση του μικροοργανισμού [60].

Η χρόνια φορεία

NTS ορίζεται ως η αποβολή ενός είδους *Salmonella* για περισσότερο από 1 έτος, που επιβεβαιώνεται από μια αρχική θετική καλλιέργεια κοπράνων από δείγμα που λήφθηκε τουλάχιστον 1 μήνα μετά την υποχώρηση της οξείας γαστρεντερίτιδας και στη συνέχεια επαναλαμβανόμενες θετικές καλλιέργειες. Η χρόνια φορεία NTS είναι ασυνήθης στα παιδιά. Έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται στο 2,6% των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών [58]. Εάν ανιχνευτεί, η εκρίζωση θα πρέπει να επιχειρείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως η παρουσία ενός ανοσοκατασταλμένου μέλους της οικογένειας που ζει στο ίδιο νοικοκυριό.

7. Διαφορική διάγνωση

Επειδή οι λοιμώξεις από σαλμονέλα δεν διακρίνονται κλινικά από παρόμοιες ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος που προκαλούνται από άλλα παθογόνα, απαιτούνται επιβεβαιωτικές καλλιέργειες για την οριστική διάγνωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις και ο τύπος έκθεσης μπορεί να υποδηλώνουν τη διάγνωση, αλλά η φλεγμονώδης διάρροια με πυρετό που προκαλείται από σαλμονέλα μπορεί επίσης να συσχετιστεί με άλλα εντερικά παθογόνα, όπως *Shigella*, εντεροδιαιδυτική ή εντεροαιμορραγική *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* και *Clostridium difficile*. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει επίσης να γίνει από κολίτιδα μη λοιμώδους αιτιολογίας και τροφική δηλητηρίαση. Επιπλέον, οι συστηματικές εκδηλώσεις που υπάρχουν στον τυφοειδή πυρετό

είναι παρόμοιες με άλλες λοιμώξεις που μπορεί να εμφανιστούν με παρατεταμένο πυρετό, όπως ελονοσία, φυματίωση, μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr, ιστοπλάσμωση και αμοιβαδικό απόστημα ήπατος μεταξύ άλλων [27,61]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα και το ταξιδιωτικό ιστορικό είναι σημαντικά για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης τυφοειδούς πυρετού.

8. Διερεύνηση της λοίμωξης από σαλμονέλα

8.1 Εργαστηριακές εξετάσεις

- Πραγματοποιούνται επίπεδα ηλεκτρολυτών ορού, επίπεδα BUN, κρεατινίνης, γενική αίματος και ανάλυση ούρων για την αξιολόγηση της αφυδάτωσης, της νεφρικής λειτουργίας και της παρουσίας αιμολυτικού-ουραιμικού συνδρόμου (HUS). Σε ασθενείς με HUS υπάρχουν ενδείξεις αιμόλυσης και θρομβοπενίας.
- Γενική αίματος: λευκοκυττάρωση με WBC: 10.000-15.000/μL σε απλή γαστρεντερίτιδα. Οι ασθενείς με εντερικό πυρετό έχουν συνήθως αναιμία, θρομβοπενία ή ουδετεροπενία μπορεί να παρατηρηθεί μετατόπιση προς πιο άωρες μορφές). [61, 62]
- Ηλεκτρολύτες: μπορεί να αποκαλύψουν μεταβολική οξέωση ή άλλες ανωμαλίες που συνάδουν με αφυδάτωση.
- Οι ασθενείς με εντερικό πυρετό μπορεί να έχουν ήπια ηπατίτιδα με αυξημένες τρανσαμινάσες και χολοστατικά ένζυμα.

Η απομόνωση της *Salmonella* από καλλιέργειες κοπράνων, αίματος, ούρων ή μυελού των οστών είναι διαγνωστική.

- Η λήψη δειγμάτων κοπράνων θα πρέπει να γίνεται τις πρώτες ημέρες της νόσου και πριν αρχίσει η αντιβιοτική θεραπεία. Η σαλμονέλα στο αρχικό στάδιο της νόσου αποβάλλεται στα κόπρανα σε μεγάλους αριθμούς που σταδιακά ελαττώνονται. Η λήψη τουλάχιστον 5 gr κοπρανώδους υλικού και 2 ή περισσότερων δειγμάτων αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της μεθόδου.

Η γαστρεντερίτιδα που προκαλείται από NTS διαγιγνώσκεται καλύτερα με δείγματα κοπράνων που καλλιεργούνται σε εκλεκτικά μέσα. Οι καλλιέργειες κοπράνων έχουν ωστόσο χαμηλή ευαισθησία για τη διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού (30%) και βασίζονται στον όγκο των καλλιεργούμενων κοπράνων. Για τον εντοπισμό ασυμπτωματικών και χρόνιων φορέων, θα πρέπει να ληφθούν πολλά δείγματα κοπράνων επειδή η αποβολή των βακτηρίων συμβαίνει ακανόνιστα. Η χρήση της αντίδρασης συγκόλλησης στο καψικό αντιγόνο Vi έχει περιγραφεί ως εργαλείο

διαλογής (screening) για χρόνιους φορείς της *Salmonella typhi*. Αυτή η δοκιμή έχει ευαισθησία από 70% έως 80% και ειδικότητα 80% έως 95% όταν χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό. Ωστόσο, έχει περιορισμούς σε περιβάλλοντα όπου η χρήση εμβολίου για τον τύφο με βάση το Vi είναι ευρέως διαδεδομένη.[63]

- Η καλλιέργεια αίματος ενδείκνυται σε περίπτωση σηψαιμίας κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου. Ο τυφοειδής πυρετός και τα NTS-BSI επιβεβαιώνονται με θετικές καλλιέργειες αίματος. Ο όγκος του αίματος που λαμβάνεται για το δείγμα συσχετίζεται άμεσα με την ευαισθησία του τεστ. Θα πρέπει να ληφθούν τουλάχιστον 1 έως 15 mL αίματος.
- Η καλλιέργεια μυελού των οστών είναι πιο ευαίσθητη (ευαισθησία 80%-95%) από την καλλιέργεια αίματος για τη διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού, ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς που είχαν παρατεταμένο πυρετό ή έλαβαν αντιβιοτικά για αρκετές ημέρες. Παρά την επεμβατική φύση της, η καλλιέργεια του μυελού των οστών συνιστάται από ορισμένους ειδικούς για τη διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού σε ασθενείς με παρατεταμένο πυρετό χωρίς προσδιορισμένη εστία λοίμωξης [45].
- Οι καλλιέργειες της τυφικής ροδάνθης και του μυελού των οστών μπορεί να είναι θετικές στον εντερικό πυρετό, ακόμη και όταν τα ευρήματα της καλλιέργειας κοπράνων είναι αρνητικά για *Salmonella*.

8.2 Περαιτέρω εργαστηριακή διερεύνηση

- Τα κόπρανα μπορεί να είναι θετικά για Hemocult (ανίχνευση αίματος στα κόπρανα) και μπορεί να έχουν πολυμορφοπύρηννα κύτταρα.
- Η εξέταση κοπράνων για παράσιτα ενδείκνυται για ασθενείς του γαστρεντερικού σωλήνα που φαίνεται να έχουν εμφανιστεί μετά από μακρά περίοδο επώασης. Ορισμένο ταξιδιωτικό ιστορικό, όπως ταξίδια σε τροπικές χώρες, κατασκήνωση και πόση νερού από πηγάδια ή ρυάκια, είναι ενδεικτικά για εξέταση τροφιμογενούς μεταδιδόμενων παρασίτων.
- Το τεστ Widal είναι μια ορολογική εξέταση με περιορισμένη αξία για τη διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού. Ανιχνεύει αντισώματα έναντι των αντιγόνων επιφανείας O και H της *Salmonella typhi*. Η χρήση αυτής της δοκιμασίας δεν συνιστάται λόγω της διαφορετικής ευαισθησίας, ειδικότητας και προγνωστικής αξίας που λαμβάνεται από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και λόγω του αριθμού των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, είναι χρήσιμο όταν χρησιμοποιείται με τοπικά καθορισμένα όρια αποκοπής [63].
- Η εξέταση τοξινών, ο ορότυπος, ορολογικός προσδιορισμός και οι μοριακές τεχνικές είναι διαθέσιμες μόνο από μεγάλα εργαστήρια και εργαστήρια δημόσιας υγείας. Γενικά

παραγγέλλονται μόνο στο πλαίσιο επιδημιολογικής έρευνας.

- Οι ανιχνευτές DNA και οι αναλύσεις αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης είναι νεότερες μέθοδοι για τη διάγνωση του τυφοειδούς πυρετού και είναι διαθέσιμες σε ερευνητικά εργαστήρια. Στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου ο τυφοειδής πυρετός είναι ενδημικός, η πρόσβαση σε μοριακές εξετάσεις συνήθως δεν είναι διαθέσιμη λόγω κόστους. Ορισμένοι αλγόριθμοι που βασίζονται σε κλινικά κριτήρια έχουν αναπτυχθεί αλλά δεν έχουν επικυρωθεί [62].
- Το ενδιαφέρον σήμερα εστιάζεται σε νέες τεχνικές που πιστεύεται ότι θα συμβάλλουν σημαντικά στη διερεύνηση των επιδημιών σαλμονέλλωσης. Η λυσιτυπία (phage-typing) που πραγματοποιείται ευρέως σε διεθνές επίπεδο και γίνεται με τη χρήση βακτηριοφάγων ειδικών προς συγκεκριμένες ουσίες πάνω στην επιφάνεια των σαλμονέλων, δεν πραγματοποιείται στην Ελλάδα.

9. Μέτρα προφύλαξης και παρεμβάσεις δημόσιας υγείας

9.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα

Γενικά, τα πιο σημαντικά μέτρα για την πρόληψη της εξάπλωσης και των εστιών λοίμωξης από σαλμονέλα είναι η τήρηση των κανόνων υγιεινής στην κουζίνα, στη φροντίδα των κατοικίδιων ζώων, στα ταξίδια σε χώρες ενδημικές για το νόσημα και τα κατάλληλα πρωτόκολλα υγιεινής για τη μεταφορά και προετοιμασία των τροφίμων, τα επαρκή συστήματα αποχέτευσης λυμάτων και παροχής καθαρού νερού, η κατάλληλη υγιεινή των χεριών, η καλή προσωπική υγιεινή, η απομόνωση των ασθενών που έχουν μολυνθεί, και ο περιορισμός της έκθεσης παιδιών <5 ετών και ανοσοκατεσταλμένων σε ερπετά κατοικίδια και τρωκτικά. Ο θηλασμός σε μικρά βρέφη παραμένει σημαντικό μέτρο προστασίας από λοιμώξεις από σαλμονέλα [64]. Δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο κατά του NTS. Η λοίμωξη από σαλμονέλα είναι νόσος υποχρεωτικά δηλούμενη, και όλες οι μονάδες υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να αναφέρουν τα κρούσματα στις τοπικές αρχές δημόσιας υγείας.

Θα πρέπει να θεσπιστούν αυστηρά πρωτόκολλα στις βιομηχανίες τροφίμων για το χειρισμό και τη μεταφορά τροφίμων, επειδή τα μολυσμένα τρόφιμα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στα κρούσματα από σαλμονέλα. Το πλύσιμο των χεριών πριν από το χειρισμό των τροφίμων είναι βασικός παράγοντας. Θα πρέπει να γίνονται τακτικοί υγειονομικοί έλεγχοι και έλεγχος της διαδικασίας παραγωγής, φύλαξης και προετοιμασίας των τροφίμων. Τα αυγά πρέπει να ψύχονται για αποθήκευση και να μαγειρεύονται καλά πριν από την κατανάλωση. [65]

Δεν συνιστάται η κατανάλωση μη παστεριωμένου γάλατος ή γαλακτοκομικών προϊόντων ούτε ωμών αυγών. Το σχολαστικό πλύσιμο των σκευών και των επιφανειών κουζίνας με σαπούνι και νερό μετά από την επαφή τους με ωμό κρέας είναι επίσης σημαντικό. Συνιστάται να μαγειρεύεται επιμελώς οποιοδήποτε φαγητό ζωικής προέλευσης, όπως βοδινό, χοιρινό και πουλερικά. Οι ασθενείς με σαλμονέλλωση δεν πρέπει να προετοιμάζουν οι ίδιοι φαγητό το οποίο θα κατανωλωθεί.[65]

Τα ερπετά κατοικίδια (χελώνες, ιγκουάνα, σαύρες και φίδια) ευθύνονται για σημαντικό αριθμό κρουσμάτων σαλμονέλας στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για το λόγο αυτό, η αποφυγή αυτών των κατοικίδιων συνίσταται από το CDC. Η πώληση από μικρές χελώνες απαγορεύτηκε το 1975 επειδή προσδιορίστηκαν ως κοινή πηγή σαλμονέλλωσης. Ωστόσο, εξακολουθούν να πωλούνται και περιπτώσεις σαλμονέλλωσης που σχετίζονται με κατοικίδια χελώνες εξακολουθούν να αναφέρονται.

Τα παιδιά που φοιτούν σε κέντρα παιδικής φροντίδας και παρουσιάζουν λοίμωξη από NTS πρέπει να απομονώνονται μέχρι να υποχωρήσει η διάρροια. Μπορούν να επιστρέψουν στον βρεφονηπιακό σταθμό 48 ώρες μετά την κλινική τους ανάρρωση (μετά το τελευταίο επεισόδιο διάρροιας ή έμεσης). Δεν υπάρχει καθορισμένη απαίτηση για αρνητικές καλλιέργειες κοπράνων μετά από λοίμωξη NTS για να επιτραπεί η επιστροφή τους. Παρόμοιες συστάσεις ισχύουν και για τους εργαζόμενους σε χώρους παιδικής φροντίδας [66-68].

Στο νοσοκομειακό περιβάλλον, οι συνήθειες προφυλάξεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών, ιδίως για τα παιδιά που φορούν πάνες ή έχουν ακράτεια. Όλο το ιατρικό προσωπικό πρέπει να εφαρμόζει τις συνήθειες προφυλάξεις κατά τη θεραπεία ασθενών με σαλμονέλα για να αποφεύγεται η μετάδοση από ασθενή σε ασθενή.

9.2 Τυφοειδής πυρετός

Ο εντερικός πυρετός αποκτάται μέσω της κατάποσης τροφής ή νερού μολυσμένου με σαλμονέλα και ως εκ τούτου, ο κατάλληλος χειρισμός της τροφής και η ύπαρξη καθαρού νερού και επαρκών συστημάτων αποχέτευσης συμβάλλουν στην πρόληψη της μετάδοσης της νόσου. Η χλωρίωση και άλλα μέτρα εξυγίανσης του δικτύου ύδρευσης, ο περιορισμός της χρήσης κοπριάς σε λαχανικά που καταναλώνονται ωμά ή ατελώς μαγειρεμένα και η τήρηση των κανόνων υγιεινής όσον αφορά το χειρισμό του πόσιμου νερού και την αποχέτευση συμβάλλουν στην πρόληψη .

Για τους ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές, είναι σημαντικό να αποφεύγεται η κατανάλωση

τροφίμων ή νερού όπου τα μέτρα υγιεινής και η προσωπική υγιεινή είναι ανεπαρκή. Η ανοσοποίηση κατά του τυφοειδούς πυρετού ενισχύει την ανθεκτικότητα στην ανάπτυξη τυφοειδούς πυρετού, αλλά δεν παρέχει πλήρη προστασία.

Διατίθενται δύο εμβόλια κατά της *Salmonella typhi*, αλλά δεν υπάρχει εμβόλιο κατά της *Salmonella paratyphi*.

1. Το εμβόλιο πολυσακχαρίτη της κάψας Vi (ViCPS) έχει εγκριθεί από τον FDA για χρήση σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω, και αποτελείται από μία ενδομυϊκή ένεση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έκθεση. Συνιστάται αναμνηστική δόση (booster) σε 2 έτη.

2. Το ζων εξασθενημένο από του στόματος εμβόλιο TY21a έχει εγκριθεί για χρήση σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω. Ο εμβολιασμός πρέπει να ολοκληρωθεί τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την έκθεση. Συνιστάται αναμνηστική δόση μετά από 5 έτη σε περίπτωση συνεχούς ή επαναλαμβανόμενης έκθεσης.

Ο εμβολιασμός συνιστάται στα ακόλουθα άτομα: (1) άτομα που ταξιδεύουν σε ενδημική περιοχή, (2) άτομα σε στενή επαφή με άτομο που είναι γνωστό ότι είναι φορέας τυφοειδούς πυρετού, (3) εργαζόμενοι σε εργαστήρια με συχνή επαφή με τον *S. typhi* και (4) άτομα που ζουν σε ενδημικές για τον τύφο περιοχές εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. [10, 68]

Και τα δύο εμβόλια έχουν προκαλέσει ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν πυρετό, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο, πονοκέφαλο, εξάνθημα ή κνίδωση. Τοπική αντίδραση, πόνος και σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης αναφέρονται συχνότερα με το εμβόλιο ViCPS. Δεν έχουν αποδοθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα από τα δύο εμβόλια.

Ο εμβολιασμός κατά του τυφοειδούς πυρετού μπορεί να συμβάλει στη μείωση της επίπτωσης του τυφοειδούς πυρετού (50-75% αποτελεσματικότητα). Μια συστηματική ανασκόπηση το 2014 ανέφερε την αποτελεσματικότητα του από του στόματος εμβολίου Ty21a μεταξύ 35% και 58%, 12 και 24 μήνες μετά από μία δόση αντίστοιχα. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ViCPS ήταν 69% και 59% 12 και 24 μήνες μετά τον εμβολιασμό αντίστοιχα. Αν και οι εμβολιασμοί ενισχύουν την αντοχή από μόλυνση με *S. typhi*, η ανοσία ξεπερνιέται από ένα μεγάλο βακτηριακό ενοφθαλμισμό.

Ο ΠΟΥ συνιστά τη χρήση των εμβολίων ViCPS και Ty21a σε ενδημικές περιοχές και για τον έλεγχο των επιδημιών. Η σύσταση για τακτική ανοσοποίηση παιδιών σχολικής ηλικίας κατά της *Salmonella typhi* κυκλοφόρησε σε δήλωση του ΠΟΥ το 2003. Η δήλωση

υποστηρίζει την εφαρμογή ανοσοποίησης σε μικρά παιδιά σε περιοχές όπου ο τυφοειδής πυρετός αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας και όπου τα στελέχη MDR της *Salmonella typhi* έχουν σημαντικό επιπολασμό [69]. Ο ΠΟΥ συνιστά επίσης ανεπιφύλακτα τον εμβολιασμό κατά του τυφοειδούς πυρετού κατά τη διάρκεια μιας έξαρσης ως αποτελεσματικό εργαλείο πρόληψης. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμβολιασμού σε όσους έχουν ήδη νοσήσει στο παρελθόν, εάν είναι πιθανό να εμφανιστεί εκ νέου έκθεση, επειδή η φυσική μόλυνση δεν παρέχει δια βίου ανοσία κατά της *Salmonella typhi*.

Ως θέμα πρακτικής ανησυχίας, τα διαθέσιμα εμβόλια (ViCPS και Ty21a) δεν είναι ιδανικά για χρήση σε προγράμματα εμβολιασμού ευρείας κλίμακας [70]. Απαιτούν επανεμβολιασμό κάθε 2 έως 3 χρόνια και ενδείκνυνται μόνο για άτομα ηλικίας 2 ετών και άνω. Η επείγουσα ανάγκη για καλύτερο έλεγχο του τυφοειδούς πυρετού οδήγησε στην ανάπτυξη ενός νέου παράγοντα με σύζευξη του εμβολίου ViCPS με μια μη τοξική ανασυνδυασμένη *Pseudomonas aeruginosa* εξωτοξίνη A. Αυτό το εμβόλιο έδειξε αποτελεσματικότητα 91,5% σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη δοκιμή σε περίπου 11.000 παιδιά ηλικίας 2 έως 5 ετών, από μια περιοχή στο Βιετνάμ στην οποία είναι γνωστό ότι ενδημεί ο τυφοειδής πυρετός.

Σε ένα περιβάλλον φροντίδας παιδιών (σχολεία, βρεφονηπιακοί σταθμοί, κ.α.), εάν ένα παιδί ή ένα μέλος του προσωπικού του βρεφονηπιακού σταθμού εντοπιστεί με συμπτωματική λοίμωξη από *Salmonella typhi*, η σύσταση είναι να συλλεχθούν δείγματα κοπράνων από όλα τα παιδιά και τα μέλη του προσωπικού και να απομονωθούν όλοι όσοι έχουν μολυνθεί. Η διάρκεια απομόνωσης εξαρτάται από την ηλικία του μολυσμένου ατόμου. Γενικά, για τα παιδιά <5 ετών απαιτούνται 3 αρνητικά δείγματα κοπράνων προτού επιστρέψουν, ενώ για άτομα >5 ετών θα πρέπει να έχουν συμπληρωθεί 24 ώρες χωρίς διαρροϊκή κένωση προτού επιστρέψουν, αντιστοίχως [68]. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη των αρμόδιων υπηρεσιών της χώρας όσον αφορά τους κανονισμούς για τη διάρκεια απομόνωσης και τις συνθήκες επιστροφής, διότι αυτά μπορεί να διαφέρουν από χώρα σε χώρα.

Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται με λοίμωξη από *S. typhi*, οι προφυλάξεις πρέπει να συνεχίζονται έως ότου τα αποτελέσματα 3 καλλιιεργειών κοπράνων είναι αρνητικά 48 ώρες μετά τη διακοπή της αντιμικροβιακής θεραπείας. [11]

10.Θεραπεία και διαχείριση της λοίμωξης από σαλμονέλα

10.1 Μη τυφοειδής σαλμονέλα

Η γενική υποστηρικτική φροντίδα είναι ο βασικός άξονας στη **διαχείριση της μη επιπλεγμένης γαστρεντερίτιδας** σε υγιείς ενήλικες και παιδιά με λοίμωξη NTS. Η θεραπεία λοιπόν είναι κατά κανόνα συμπτωματική (ενυδάτωση για την αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου και αναπλήρωση ηλεκτρολυτών).

- Τα αντιμικροβιακά δεν συνιστώνται για τη θεραπεία ανοσοεπαρκών ενηλίκων ή παιδιών ηλικίας άνω του 1 έτους που παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια γαστρεντερίτιδα που προκαλείται από σαλμονέλα [71]. Η αντιβιοτική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων ενώ αντίθετα σχετίζεται με παράταση της φορέας και αυξημένο κίνδυνο υποτροπών. Οι κύριοι κίνδυνοι της θεραπείας με αντιμικροβιακούς παράγοντες περιλαμβάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του αντιβιοτικού, την πιθανότητα παρατεταμένης ασυμπτωματικής φορέας και τη διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου. Η άσκοπη χρήση αντιβιοτικών συμβάλλει επίσης στην ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά.
- Σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών, συνιστάται η αντιμικροβιακή αγωγή επειδή αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για βακτηριαμία και εξωεντερικές επιπλοκές όπως μηνιγγίτιδα και οστεομυελίτιδα [51-53,68]. Η χρήση αντιμικροβιακών θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη σε παιδιά με υποκείμενες παθήσεις, όπως λοίμωξη από τον ιό HIV, πρωτοπαθείς διαταραχές ανοσοανεπάρκειας, μεταμοσχευμένα παιδιά ή παιδιά που λαβάνουν κορτικοστεροειδή ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, δρεπανοκυτταρική αναιμία, χρόνια γαστρεντερική νόσο και κακοήθειες.
- Η χορήγηση αντιδιαρροϊκών παραγόντων που αναστέλλουν την εντερική κινητικότητα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων (όπως είναι η λοπεραμίδη), φαίνεται ότι παρατείνει τον χρόνο διέλευσης από τον γαστρεντερικό σωλήνα, καθυστερώντας την αποδρομή της λοίμωξης και αυξάνοντας την ανάγκη λήψης αντιμικροβιακής θεραπείας, οπότε η χρήση τους θα πρέπει να αποφεύγεται. [61]

Η αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να επιλέγεται σύμφωνα με την τοπική επιδημιολογία και το πρότυπο της μικροβιακής αντοχής της σαλμονέλας. Στους παράγοντες που έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* δράση κατά των *Salmonellae* περιλαμβάνονται: αμικικλίνη, αμοξυκιλλίνη, κεφαλοσπορίνες ευρέος φάσματος, τετρακυκλίνη, μακρολίδες, τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη, χλωραμφενικόλη και φθοριοκινολόνες.

- Οι φθοριοκινολόνες λόγω της ισχυρής ενδοκυτταρικής τους δράσης, μπορεί να θεωρηθούν πιο αποτελεσματικές στη θεραπεία ανοσοκατεσταλμένων ασθενών. Ωστόσο, δεν έχουν εγκριθεί από τον FDA σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών και συνιστώνται μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων από τη χρήση του φαρμάκου [68].
- Η αντοχή στην αμπικιλλίνη, την αμοξικιλίνη και την τριμεθοπριμ-σουλφαμεθοξαζόλη είναι πιο συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστώνται κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη, αζιθρομυκίνη και φθοριοκινολόνες.

Σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών λαμβάνεται καλλιέργεια αίματος όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη καλλιέργεια κοπράνων με σαλμονέλα, ακόμα κι αν είναι απύρετα και η εμφάνισή τους είναι μη τοξική. Συνιστάται επίσης αιμοκαλλιέργεια στην αρχική αξιολόγηση μη σηπτικών, απύρετων βρεφών με διάρροια διάρκειας μικρότερης των 5 ημερών, εάν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που εγείρουν υποψίες για λοίμωξη από σαλμονέλα. Σε περίπτωση που η καλλιέργεια κοπράνων αναπτύσσει σαλμονέλα, γίνεται έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής εν αναμονή των αποτελεσμάτων της αιμοκαλλιέργειας. Εάν το βρέφος είναι εμπύρετο, συνιστάται η εισαγωγή στο νοσοκομείο και η παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών (κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη) εν αναμονή των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας αίματος, επειδή η κλινική βαρύτητα και ο πυρετός δεν είναι αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες της βακτηριαιμίας [72]. Εάν η καλλιέργεια αίματος παραμένει αρνητική, συνιστάται η θεραπεία αυτών των βρεφών με παρεντερικά αντιβιοτικά για 5 έως 7 ημέρες. Εάν το βρέφος έχει τοξική εμφάνιση ή η καλλιέργεια αίματος αναπτύσσει σαλμονέλα, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί οσφυονωτιαία παρακέντηση [73]. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 10-14 ημέρες μόνο για βακτηριαιμία, 4 εβδομάδες για μηνιγγίτιδα και 4-6 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα ή άλλες εστιακές μεταστατικές λοιμώξεις [27].

Σε βρέφη ηλικίας μεταξύ 3 και 12 μηνών, θα πρέπει να λαμβάνεται καλλιέργεια κοπράνων εάν υπάρχει διάρροια διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών. Εάν η καλλιέργεια κοπράνων είναι θετική για NTS αλλά το βρέφος είναι απύρετο, δεν συνιστάται αντιβιοτική θεραπεία. Σε ένα εμπύρετο αλλά μη τοξικό βρέφος με θετική καλλιέργεια κοπράνων, συνιστάται καλλιέργεια αίματος και έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής εν αναμονή του αποτελέσματος (κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη). Εάν το βρέφος έχει θετική καλλιέργεια κοπράνων για σαλμονέλα και είναι ανοσοκατεσταλμένος ξενιστής ή παρουσιάζει τοξική εμφάνιση, συνιστάται εισαγωγή στο νοσοκομείο και θα πρέπει να γίνει εκτενέστερη αξιολόγηση που περιλαμβάνει καλλιέργεια αίματος, οσφυονωτιαία παρακέντηση και

έναρξη παρεντερικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι παρόμοια με αυτή που συνιστάται σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών και σύμφωνα με τα αποτελέσματα των καλλιέργειών. [3]

Συμπερασματικά, αντιμικροβιακοί παράγοντες και **εισαγωγή** στο νοσοκομείο συνιστώνται σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών με γαστρεντερίτιδα από *Salmonella*, σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών με εμπύρετη γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλα και άγνωστα αποτελέσματα καλλιέργειας αίματος και σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή άλλες αιτίες ανοσοκαταστολής, κακοήθεια ή χρόνιες γαστρεντερικές παθήσεις.

Όταν υπάρχει υποψία **οστεομυελίτιδας**, κυρίως στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία, θα πρέπει να γίνεται απεικόνιση των οστών για διάγνωση. Η συνήθης διάρκεια θεραπείας της οστεομυελίτιδας από σαλμονέλα είναι 4 έως 6 εβδομάδες. Μια κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς (κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη) είναι η θεραπεία εκλογής και θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην εμπειρική θεραπεία σθενών με **εντοπισμένη διεισδυτική νόσο** (π.χ. οστεομυελίτιδα, απόστημα, μηνιγγίτιδα ή βακτηριαιμία σε ασθενείς με HIV λοίμωξη). Η θεραπεία με αντιβιοτικά θα πρέπει να παρατείνεται πέρα από την ελάχιστη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας για τη συγκεκριμένη λοίμωξη που αντιμετωπίζεται, για να μειωθεί η πιθανότητα υποτροπής (π.χ. τουλάχιστον 4 εβδομάδες αντιμικροβιακής θεραπείας για τη μηνιγγίτιδα από σαλμονέλα) [68].

10.2 Τυφοειδής πυρετός

Ο υψηλός δείκτης υποψίας για εντερικό πυρετό θα πρέπει να βασίζεται σε ένα ολοκληρωμένο ιστορικό που περιλαμβάνει ταξίδια σε ενδημικές περιοχές ή επαφή με πιθανούς χρόνιους φορείς της σαλμονέλας.

Η έγκαιρη εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία συνιστάται στα παιδιά για τη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας και της πιθανότητας επιπλοκών. Η παρεντερική θεραπεία συνίσταται όσους έχουν τοξική εικόνα ή παρουσιάζουν επιπλοκές [74].

Η θεραπεία του τυφοειδούς πυρετού έχει γίνει δύσκολη λόγω της εμφάνισης στελεχών *Salmonella* που είναι ανθεκτικά στους κλασικά χρησιμοποιούμενους αντιμικροβιακούς παράγοντες πρώτης γραμμής: αμικικιλίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και χλωραμφενικόλη. Ωστόσο, αυτοί παραμένουν οι παράγοντες εκλογής για ένα ευαίσθητο στέλεχος *Salmonella typhi*. Οι πιο πρόσφατες συστάσεις περιλαμβάνουν κεφαλοσπορίνη εκτεταμένου φάσματος, αζιθρομυκίνη ή μια φθοροκινολόνη ως φάρμακα εκλογής για

εμπειρική θεραπεία εν αναμονή των αποτελεσμάτων των τεστ ευαισθησίας. Η επιλογή της κατηγορίας αντιβιοτικού που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να εξαρτάται από τα τοπικά πρότυπα αντοχής, την ηλικία του ασθενούς και τη σοβαρότητα της νόσου. Ένας μόνο αντιβιοτικός παράγοντας είναι αρκετός, καθώς η συνδυαστική θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει ανώτερη αποτελεσματικότητα [75]. Συστήνεται να χρησιμοποιούνται από του στόματος αντιβιοτικά μετά από παρεντερική χορήγηση όταν τα συμπτώματα βελτιώνονται.

Σε παιδιά με τυφοειδή πυρετό συνήθως συνιστάται ένα θεραπευτικό σχήμα με κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς για 10-14 ημέρες, αν και η κατάλληλη διάρκεια θεραπείας δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Ένας συντομότερος κύκλος 7 ημερών έχει προταθεί από ορισμένους συγγραφείς, αλλά τυχαιοποιημένες δοκιμές στο Πακιστάν και την Αίγυπτο ανέφεραν υποτροπή σε περίπου 15% των παιδιών μέσα σε 1 μήνα από την ολοκλήρωση της θεραπείας με κεφτριαξόνη [76].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες σύμφωνα με την Επιτροπή Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής, συνιστάται η χρήση κεφαλοσπορίνης τρίτης γενιάς (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη ή κεφιξίμη), αζιθρομυκίνης ή φθοροκινολόνης (σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη) ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή και την πιθανότητα μόλυνσης από ένα στέλεχος MDR *Salmonella typhi* (multidrug-resistant). Οι φθοροκινολόνες στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν έχουν εγκριθεί από τον FDA σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και η χρήση τους συνιστάται μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των κινδύνων από τη χρήση αυτών των φαρμάκων [68]. Ο κίνδυνος από τη χρήση φθοροκινολονών στα παιδιά αφορά την τοξικότητα του χόνδρου μετά από μελέτες σε λαγωνικά. Παρόλα αυτά, μεγάλες σειρές από μελέτες παιδιών στα οποία χρησιμοποιήθηκαν φθοροκινολόνες για τη θεραπεία του τυφοειδούς πυρετού, δεν αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη, στα οστά ή στις αρθρώσεις. Επιπλέον, στην ίδια σειρά μελετών, δεν βρέθηκε διαφορά στην ταχύτητα αύξησης του ύψους όταν οι ομάδες που έλαβαν φθοροκινολόνες συγκρίθηκαν με παιδιά που δεν είχαν λοίμωξη ούτε είχαν λάβει θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες [77]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι σε περιοχές όπου τα στελέχη MDR *Salmonella typhi* είναι κοινά, οι φθοροκινολόνες είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές (όταν είναι ευαίσθητες) για τη θεραπεία του εντερικού πυρετού σε παιδιά [78].

Τα απομονωμένα στελέχη *Salmonella typhi* θα πρέπει να ελέγχονται για αντοχή στο ναλιδιξικό οξύ, τη σιπροφλοξασίνη ή την οφλοξασίνη λόγω της αναδυόμενης αντοχής στις φθοροκινολόνες. Τα ανθεκτικά στο ναλιδιξικό οξύ στελέχη *Salmonella typhi* έχουν μειωμένη ευαισθησία στη σιπροφλοξασίνη και φαίνεται να αντιμετωπίζονται λιγότερο

αποτελεσματικά με μια βραχείας διάρκειας θεραπεία με φθοριοκινολόνες. Η ευαισθησία στη σιπροφλοξασίνη μπορεί επίσης να μειωθεί χωρίς να υπάρχει αντίσταση στο ναλιδιξικό οξύ [79].

Η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με συμπτώματα σοβαρού εντερικού πυρετού και νευρολογικές επιπλοκές (παραλήρημα, λήθαργο, κώμα ή σοκ). Η χρήση δεξαμεθαζόνης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα (10% έναντι 55%) [80]. Η δόση της ενδοφλέβιας δεξαμεθαζόνης είναι η ίδια για ενήλικες και παιδιά: αρχική δόση 3 mg/kg, ακολουθούμενη από 1 mg/kg κάθε 6 ώρες για συνολικά 48 ώρες [68,81,82].

Υποτροπές του τυφοειδούς πυρετού μπορεί να εμφανιστούν, ακόμη και σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, συνήθως 2 έως 3 εβδομάδες μετά την ύφεση του πυρετού. Έχει παρατηρηθεί μείωση στα ποσοστά υποτροπής επειδή η χλωραμφενικόλη δεν αποτελεί πλέον θεραπεία εκλογής και χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά ή και καθόλου. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με νεότερα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης και της θεραπείας των λοιμώξεων από MDR στελέχη, έχουν δείξει ποσοστό υποτροπής 1%-6% σε σύγκριση με 10%-25% την εποχή της χλωραμφενικόλης [83]. Για τη θεραπεία των υποτροπών, συνιστάται ένας επιπλέον κύκλος χορήγησης αντιβιοτικών με επιβεβαιωμένη ευαισθησία.

10.3 Χρόνιοι φορείς

Η χρόνια φορεία δεν είναι συχνή στα παιδιά. Οι περισσότεροι (80%-90%) χρόνιοι φορείς μπορούν να θεραπευτούν επιτυχώς με παρατεταμένη θεραπεία αντιβιοτικού. Η παρουσία λίθων στη χοληδόχο κύστη μπορεί να μειώσει την πιθανότητα επιτυχίας. Η συνιστώμενη θεραπεία για τη χρόνια φορεία της σαλμονέλας σε ενήλικες ασθενείς είναι η σιπροφλοξασίνη. Ωστόσο, στα παιδιά μπορεί να αντιμετωπιστεί με υψηλή δόση (έως 100 mg/kg ημερησίως) από του στόματος αμπικιλίνη ή αμοξυκιλλίνη σε συνδυασμό με προβενεσίδη για συνολική διάρκεια 3 μηνών. Άλλες εναλλακτικές που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη δύο φορές την ημέρα για 3 μήνες ή σιπροφλοξασίνη δύο φορές την ημέρα για 28 ημέρες [62].

Η χολοκυστεκτομή μπορεί να είναι θεραπευτική σε χρόνιους φορείς με χοληδοχολιθίαση. Τα εστιακά αποστήματα μπορεί να απαιτούν παροχέτευση. [27] Χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να χρειαστούν ασθενείς με εντερικό πυρετό που έχουν επιπλοκές όπως διάτρηση του εντέρου, ρήξη σπληνός ή παγκρεατίτιδα.

11. Πολυφαρμακευτική αντοχή

11.1 Ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά NTS στελέχη και διαχείριση

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί μείζονα πρόκληση για τη δημόσια υγεία, με τα MDR στελέχη να αποτελούν τον κανόνα και με την ύπαρξη ενδείξεων αναδυόμενης αντοχής στις κεφαλοσπορίνες και τις φθοριοκινολόνες. Το 40% των απομονώσεων της μη-τυφοειδούς σαλμονέλας (NTS) στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα (MDR), με αυξανόμενη αντοχή σε όλα τα στελέχη σαλμονέλας παγκοσμίως. Τα πολυανθεκτικά (MDR) απομονωμένα στελέχη NTS συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα σε σύγκριση με τα ευαίσθητα στα αντιβιοτικά στελέχη [84,85].

Προηγουμένως στις χώρες όπου ενδημεί ο NTS οι επιλογές πρώτης γραμμής θεραπείας για την εντερική νόσο και τη νόσο iNTS ήταν η κοτριμοξαζόλη, η αμπικιλίνη ή η χλωραμφενικόλη. Ωστόσο, από τα τέλη του 1980, λόγω της αυξανόμενης επικράτησης της αντοχής στα κοινώς διαθέσιμα αντιβιοτικά, οι κεφαλοσπορίνες ευρέος φάσματος και οι φθοριοκινολόνες αντικατέστησαν αυτούς τους παράγοντες για τη διαχείριση της νόσου [86,87].

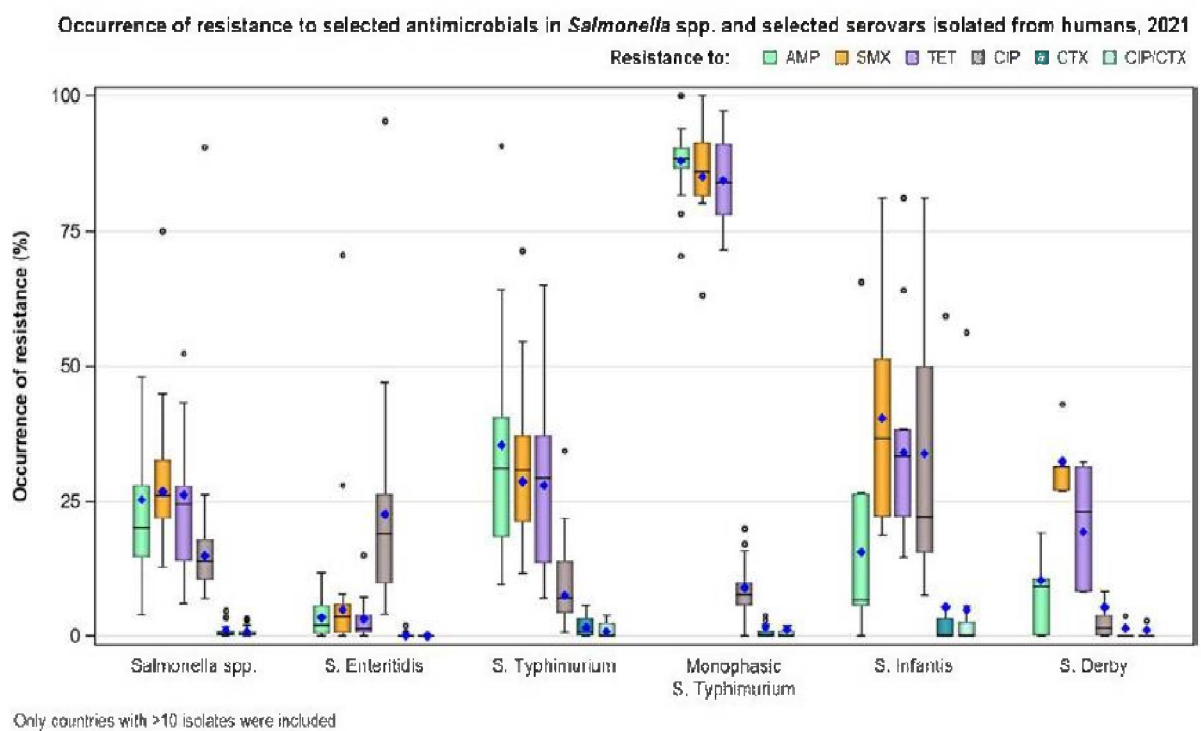
Εάν τα βακτήρια σαλμονέλας είναι ανθεκτικά, τα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής που συνιστώνται για τη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων ενδέχεται να μην αποδώσουν. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να χρειαστεί να συνταγογραφήσουν φάρμακα δεύτερης ή τρίτης επιλογής τα οποία μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά, να χορηγούνται μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης αντί από του στόματος, ή να είναι πιο τοξικά, πιο ακριβά και λιγότερο διαθέσιμα για χρήση σε χώρες περιορισμένων πόρων.

Στην πιο πρόσφατη καταγραφή του ECDC για το έτος 2021 και διαχρονικά για την χρονική περίοδο 2013-2021 αναφέρονται σημαντικές πληροφορίες για την αντοχή των στελεχών *Salmonella* στις διάφορες κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων σε 26 χώρες της Ευρωπαϊκής ένωσης. Μεταξύ των χωρών που δηλώσαν τα περιστατικά τους, υπήρξαν 6 χώρες που δηλώσαν <100 περιστατικά ασθενών με λοίμωξη από σαλμονέλα και 3 χώρες >1000, αντίστοιχα. Σημειώνεται, συνολικά, υψηλού βαθμού επιπέδου αντοχή στην αμπικιλίνη, στις σουλφοναμίδες και στις τετρακυκλίνες για τη χρονιά 2021, με μεγάλη ποικιλομορφία από χώρα σε χώρα. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της περιόδου 2013-2021, παρατηρήθηκαν πτωτικές τάσεις όσον αφορά στην αντοχή στην αμπικιλίνη των στελεχών *Salmonellae* σε 13 χώρες, και στις τετρακυκλίνες σε 11, αντίστοιχα.

Στις **Εικόνες 8, 9, 10** απεικονίζονται: η καταγραφή για το έτος 2021 του ECDC της αντοχής σε διάφορους αντιμικροβιακούς παράγοντες, η αντοχή στα αντιβιοτικά ανάλογα

με τον τύπο/ορότυπο της Σαλμονέλας, της υψηλού βαθμού αντοχής σε 1-2 ή >2 κατηγορίες αντιβιοτικών.

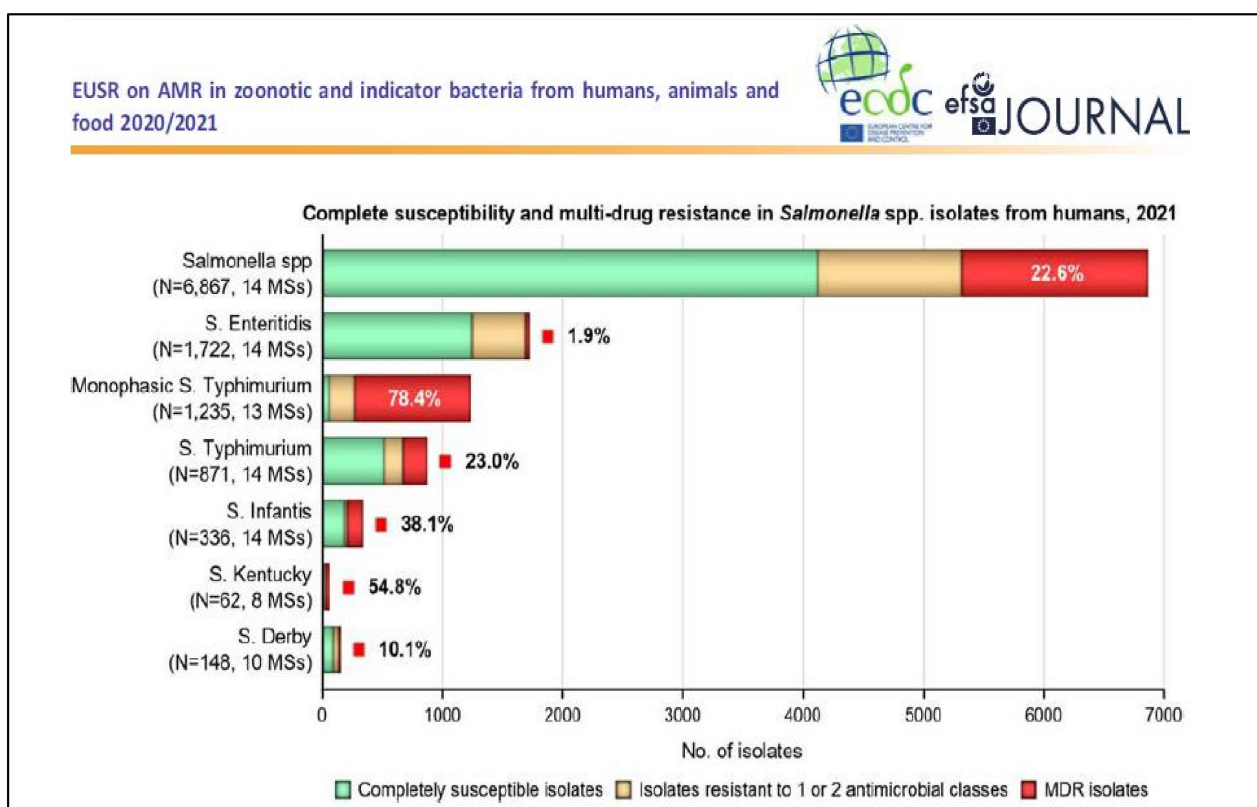
Εικόνα 8: Αντοχή των στελεχών Σαλμονέλας σε κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων: αμπικιλίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, τετρακυκλίνες, σιπροφλοξασίνη, κεφοταξίμη, σιπροφλοξασίνη και κεφοταξίμη



Εικόνα 9: Αντοχή σε επιλεγμένα αντιβιοτικά ανάλογα με τον τύπο/ορότυπο της Σαλμονέλας από περιστατικά μη-τυφοειδούς σαλμονέλλωσης σε ενήλικες και παιδιά με Σαλμονέλα το έτος 2021, στην Ευρώπη (Καταγραφή ECDC)

EU total	AMP		SMX		TET		CIP		CTX		Combined CIP/CTX	
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>Salmonella</i> spp. (24 MSs)	11,832	25.3	6,872	26.8	10,949	26.2	11,725	14.9	11,572	1.1	11,532	0.8
<i>S. Enteritidis</i> (23 MSs)	3,194	3.4	1,724	4.9	2,616	3.1	3,103	22.6	3,005	0.1	2,973	0
<i>S. Typhimurium</i> (22 MSs)	1,382	35.5	872	28.8	1,330	28.0	1,373	7.6	1,355	1.6	1,353	0.9
Monophasic <i>S. Typhimurium</i> (17 MSs)	1,958	88.2	1,236	85.2	1,913	84.5	1,958	8.9	1,957	1.7	1,957	1.2
<i>S. Infantis</i> (20 MSs)	530	15.7	336	40.5	499	34.1	528	33.9	525	5.3	525	5.0
<i>S. Kentucky</i> (12 MSs)	105	62.9	62	51.6	86	58.1	105	78.1	105	5.7	105	5.7
<i>S. Derby</i> (14 MSs)	261	10.3	148	32.4	259	19.3	260	5.4	261	1.5	260	1.2

Εικόνα 10: Καταγραφή της μερικής (σε 1-2 κατηγορίες αντιβιοτικών) ή σε >2 κατηγορίες αντιβιοτικών, στελεχών Σαλμονέλας το έτος 2021 (Καταγραφή ECDC)



11.2 Αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες και διαχείριση του εντερικού πυρετού

Σε συγκεκριμένα μέρη του κόσμου (π.χ. Ινδία, Πακιστάν, Αίγυπτος), αναφέρονται MDR στελέχη του *S. typhi*. Οι ταξιδιώτες από αυτές τις περιοχές θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με κεφτριαξόνη ή σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη. Σε αναπτυσσόμενες χώρες έχει αναφερθεί επίσης μειωμένη ευαισθησία στην σιπροφλοξασίνη και αντοχή στην κεφτριαξόνη. [89-92]

Μεγάλες επιδημίες *typhi* και *paratyphi* στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και 1990 στην Ασία προκλήθηκαν από πολυανθεκτικά στελέχη (MDR) ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά πρώτης γραμμής χλωραμφενικόλη, αμπικιλίνη και κοτριμοξαζόλη [93]. Όπου τα επίπεδα MDR έχουν μειωθεί σχεδόν στο μηδέν, έχει γίνει συζήτηση για το αν θα πρέπει να επιστρέψουμε στη χρήση αυτών των αντιμικροβιακών ως παραγόντων πρώτης γραμμής [94-95]. Η ανάγκη πολλαπλής ημερήσιας δοσολογίας και η διάρκεια θεραπείας δύο έως τριών εβδομάδων για την πρόληψη της υποτροπής αποτελούν μειονεκτήματα αυτών των παραγόντων. Ορισμένοι γιατροί είναι επίσης επιφυλακτικοί ως προς τη χρήση της χλωραμφενικόλης λόγω του κινδύνου δοσοεξαρτώμενης και αναστρέψιμης καταστολής του μυελού των οστών και της σπάνιας, αλλά συνήθως θανατηφόρας ανεπάρκειας του μυελού των οστών [96]. Μπροστά στις λοιμώξεις MDR, οι φθοριοκινολόνες, όπως οι σιπροφλοξασίνη και οφλοξασίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως τα τελευταία είκοσι χρόνια. Όταν τα απομονωμένα στελέχη είναι πλήρως ευαίσθητα (MIC σιπροφλοξασίνης <0,06 g/mL), τα εν λόγω φάρμακα έχουν αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικά [93,95,97]. Μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα και τα γενόσημα σκευάσματα είναι σχετικά προσιτά. Ωστόσο, η ευρεία χρήση αυτών των παραγόντων είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αντοχής.

Η χαμηλού επιπέδου αντοχή, που σχετίζεται με MIC σιπροφλοξασίνης 0,1-0,5 g/mL είναι επίσης γνωστή ως αντοχή στο ναλιδιξικό οξύ ή μειωμένη ευαισθησία στην σιπροφλοξασίνη ή ενδιάμεση ευαισθησία στη σιπροφλοξασίνη (όπως κατηγοριοποιήθηκε εκ νέου πρόσφατα) [98]. Οι λοιμώξεις με τέτοια απομονωμένα στελέχη συνδέονται με μειωμένη απάντηση στην συνήθεις δόσεις σιπροφλοξασίνης και οφλοξασίνης. Οι φθοριοκινολόνες μεταγενέστερης γενιάς, όπως είναι η γκατιφλοξασίνη, είναι κλινικά πιο αποτελεσματική κατά των λοιμώξεων των παραπάνω στελεχών, πιθανώς λόγω των μικρών διαφορών στην τοποϊσομεράση στόχο [94,99]. Τα απομονωθέντα στελέχη με υψηλού επιπέδου αντοχή στις φθοριοκινολόνες, MIC $\geq 1,0$ g/mL, περιγράφονται συνήθως στην Ινδία, αλλά και στην Αφρική [100,101,102]. Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό αριθμό λοιμώξεων με μη ευαίσθητα στις φθοριοκινολόνες απομονωμένα στελέχη σε πολλά μέρη

της Ασίας, αυτή η κατηγορία αντιμικροβιακών θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην περιοχή αυτή, ελλείψει δεδομένων ευαισθησίας. Η συνεχής χρήση της σιπροφλοξασίνης και της οφλοξασίνης σε λοιμώξεις με ενδιάμεση ευαισθησία πιθανόν οδηγή στην εμφάνιση στελεχών υψηλού επίπεδου ανθεκτικότητας.

Η αζιθρομυκίνη είναι μια άλλη αποτελεσματική από του στόματος επιλογή για τις μη επιπλεγμένες μορφές της νόσου [95,97].

Οι κεφαλοσπορίνες ευρέος φάσματος, όπως η κεφτριαξόνη και η κεφοταξίμη, έχουν παραμείνει ένα αξιόπιστο αντιμικροβιακό φάρμακο, ιδίως για τα περιστατικά που χρήζουν νοσηλείας [95]. Η απάντηση στη θεραπεία με κεφτριαξόνη μπορεί να είναι αργή και η υποτροπή αποτελεί πρόβλημα, αλλά η αντοχή μέχρι πρόσφατα ήταν σπάνια. Οι σποραδικές αναφορές για αντοχή των *S. typhi* και *paratyphi* στις κεφαλοσπορίνες ευρέος φάσματος προκαλούν σοβαρή ανησυχία.

Συμπερασματικά, αναφορικά με τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων σε *S. typhi*:

- όπου υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την ευαισθησία του στελέχους ή και τη διάγνωση, μια κεφαλοσπορίνη ευρέος φάσματος, όπως η κεφτριαξόνη είναι η ασφαλέστερη επιλογή εάν ο ασθενής εισαχθεί στο νοσοκομείο, καθώς η αντοχή είναι, επί του παρόντος, απίθανη.
- όταν η διάγνωση είναι πιθανή αλλά δεν έχει επιβεβαιωθεί, η γνώση των επικρατούντων στελεχών στην περιοχή βοηθάει στην επιλογή της από του στόματος χορηγούμενης θεραπείας. Ελλείψει στελεχών MDR, η κοτριμοξαζόλη ή η χλωραμφενικόλη αποτελούν επιλογές. Η αζιθρομυκίνη και ενδεχομένως η κεφιξίμη είναι εναλλακτικές λύσεις εάν οι λοιμώξεις MDR είναι συχνές.
- Η σιπροφλοξασίνη ή η οφλοξασίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν είναι γνωστό ότι τα μη ευαίσθητα στην σιπροφλοξασίνη στελέχη είναι σπάνια ή απουσιάζουν. Όταν η διάγνωση επιβεβαιώνεται στη συνέχεια, μια από του στόματος φθοριοκινολόνη, όπως η σιπροφλοξασίνη, χορηγούμενη στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για 7-10 ημέρες, είναι ασφαλής και κατάλληλη εάν το στέλεχος είναι ευαίσθητο.
- Εάν το στέλεχος έχει ενδιάμεση ευαισθησία ή αντοχή στην σιπροφλοξασίνη, η από του στόματος αζιθρομυκίνη είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση, χορηγούμενη και πάλι στη μέγιστη δυνατή δόση για 7-10 ημέρες.
- Εάν πρόκειται για ένα ESBL (Extended-spectrum β -lactamases) θετικό και MDR στέλεχος ανθεκτικό στην σιπροφλοξασίνη και την αζιθρομυκίνη, οι επιλογές είναι εξαιρετικά περιορισμένες, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν ακριβά φάρμακα όπως οι καρβεπενέμες ή οι τετρακυκλίνες (tigecycline).

12.Επιδημίες

- Μια μελέτη των Waltersetal διερεύνησε κρούσματα σαλμονέλλωσης που σχετίζονται με χελώνες και συνέβησαν την περίοδο 2011-2013. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 4 έτη.[27]
- Το 2012, 831 τροφιμογενή κρούσματα αναφέρθηκαν στο CDC. Προκλήθηκαν από ποικίλους παθογόνους μικροοργανισμούς και 106 από αυτά ήταν επιβεβαιωμένα με *Salmonella* spp. Η σαλμονέλα ήταν υπεύθυνη για τις περισσότερες νοσηλείες (64%).
- Στη μεγαλύτερη πρόσφατη επιδημία, μεταξύ Μαρτίου 2013 και Ιουλίου 2014, πάνω από 600 άτομα σε 29 πολιτείες και το Πουέρτο Ρίκο μολύνθηκαν από επτά στελέχη της *Salmonella* heidelberg και σχετίστηκαν με μία μάρκα κοτόπουλου, που οδήγησε σε ανάκληση από την εταιρεία πάνω από 40.000 κιλά προϊόντων κοτόπουλου.
- Το 2021, το CDC διερεύνησε πολυεθνικές εστίες λοιμώξεων από σαλμονέλα που σχετίζονταν με πουλερικά της αυλής. Από τα 1135 άτομα που μολύνθηκαν, 268 (24%) ήταν ηλικίας κάτω των 5 ετών και 140 (12%) ήταν ηλικίας κάτω του 1 έτους. [105]
- Μια μελέτη 123 παιδιών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένες λοιμώξεις από σαλμονέλα και 139 παιδιών ελέγχου που δεν είχαν εμφανίσει συμπτώματα γαστρεντερικής νόσου τον μήνα που προηγήθηκε των συνεντεύξεων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, οι λοιμώξεις από σαλμονέλα σχετίζονταν σημαντικά με τη φοίτηση σε παιδικό σταθμό, την επαφή με γάτες και την επαφή με ερπετά κατά τη διάρκεια των 3 ημερών που προηγήθηκαν της εκδήλωσης της νόσου. [105] Έτσι, η έκθεση σε περιβαλλοντικές πηγές μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις σποραδικές λοιμώξεις με σαλμονέλα.

Μεταξύ Δεκεμβρίου 2021 και Μαρτίου 2022, τα προϊόντα σοκολάτας Kinder συνδέθηκαν με πάνω από 150 κρούσματα σαλμονέλας που αναφέρθηκαν σε 11 χώρες, σύμφωνα με προειδοποίηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Τα περισσότερα κρούσματα ήταν στην Ευρώπη. Η επιδημία επηρέασε κυρίως παιδιά κάτω των 10 ετών. Η Ferrero, η ιταλική εταιρεία που παράγει τα προϊόντα Kinder, ξεκίνησε μια πολυεθνική ανάκληση, αφού ορισμένα προϊόντα σοκολάτας που παρασκευάστηκαν στις εγκαταστάσεις της στο Βέλγιο συνδέθηκαν με μια επιδημία *Salmonella enteric* serovar typhimurium (*S. typhimurium*) στο Ηνωμένο Βασίλειο. Η ανάκληση αυτή επεκτάθηκε για να συμπεριλάβει όλα τα προϊόντα που παρασκευάζονται στο εργοστάσιο του Βελγίου. Η αιτία της επιδημίας ήταν ένα φίλτρο στις δεξαμενές πρώτων υλών στις εγκαταστάσεις του Βελγίου. Σύμφωνα με τον συναγερμό του ΠΟΥ, ένα στέλεχος σαλμονέλας που ταιριάζει με το στέλεχος στα κρούσματα της επιδημίας ανιχνεύθηκε στις δεξαμενές βουτυρογάλακτος του εργοστασίου τον Δεκέμβριο του

2021 και τον Ιανουάριο του 2022. Τα προϊόντα από την εγκατάσταση του Βελγίου είχαν διανεμηθεί σε τουλάχιστον 113 χώρες, ενώ έχουν αναφερθεί 151 κρούσματα σε 11 χώρες: Ηνωμένο Βασίλειο (65 κρούσματα), Βέλγιο, Γαλλία, Ιρλανδία, Γερμανία, Σουηδία, Ολλανδία, Λουξεμβούργο, Νορβηγία, Ισπανία και Ηνωμένες Πολιτείες. Το 89% των κρουσμάτων αφορούσε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών και το 66% θήλεα. Αυτό το στέλεχος της επιδημίας ήταν ανθεκτικό στην πενικιλίνη, τις αμινογλυκοσίδες, τις σουλφοναμίδες, την τριμεθοπρίμη και τις τετρακυκλίνες. [104]

13. Λοιμώξεις από σαλμονέλα κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19

- Πριν από το 2020, η επίπτωση των λοιμώξεων που μεταδίδονται με τα τρόφιμα δεν είχε μειωθεί για πολλά χρόνια.
- Κατά τη διάρκεια του 2020, αναφέρθηκαν 26% λιγότερα περιστατικά λοιμώξεων που προκαλούνται από εντερικά παθογόνα σε σύγκριση με τον μέσο ετήσιο αριθμό λοιμώξεων κατά την περίοδο 2017-2019. Η μείωση κατά 26% της επίπτωσης των λοιμώξεων που προκαλούνται από παθογόνα που μεταδίδονται μέσω των τροφίμων κατά τη διάρκεια του 2020 ήταν η μεγαλύτερη μονοετής διακύμανση της επίπτωσης κατά τη διάρκεια 25 ετών επιτήρησης του FoodNet. [106]
- Οι εκτεταμένες παρεμβάσεις δημόσιας υγείας που εφαρμόστηκαν για την πρόληψη της μετάδοσης του SARS-CoV-2 ενδέχεται να συνέβαλαν σε αυτή τη μείωση. [107]
- Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με διεθνή ταξίδια μειώθηκαν αισθητά μετά την επιβολή ταξιδιωτικών περιορισμών που σχετίζονται με την πανδημία. [107] Κατά τη διάρκεια του 2020, το 5% των λοιμώξεων σχετίζονταν με διεθνή ταξίδια σε σύγκριση με το 14% κατά τη διάρκεια της περιόδου 2017-2019.

Άλλες παρεμβάσεις δημόσιας υγείας για την επιβράδυνση της εξάπλωσης του SARS-CoV-2, όπως εντολές παραμονής στο σπίτι, κλείσιμο εστιατορίων, κλείσιμο σχολείων και κέντρων φροντίδας παιδιών, η λήψη μέτρων για την προστασία της δημόσιας υγείας όπως η χρήση της μάσκας, η κοινωνική αποστασιοποίηση και η τήρηση κανόνων ατομικής υγιεινής ενδεχομένως συνέβαλλαν στη μείωση της έκθεσης σε παθογόνους τροφιμογενείς παράγοντες. [107] Ωστόσο, ένα μεγαλύτερο, από το συνηθισμένο, ποσοστό λοιμώξεων μπορεί να μην είχε ανιχνευτεί, επειδή παράγοντες όπως οι αλλαγές στον τρόπο αναζήτησης ιατρικής φροντίδας και η ευρύτερη χρήση της τηλεϊατρικής μπορεί να περιόρισαν τον αριθμό των προς εξέταση δειγμάτων κοπράνων. Σημαντικές μειώσεις στις επισκέψεις σε τμήματα επείγοντων περιστατικών για κοιλιακό πόνο και άλλα συμπτώματα του γαστρεντερικού, εμφανίστηκαν στις αρχές της πανδημίας [108].

- Το ποσοστό των λοιμώξεων που οδήγησαν σε νοσηλεία αυξήθηκε κατά 2% σε

σύγκριση με την περίοδο 2017-2019, πιθανόν λόγω ελάττωσης στην αναζήτηση υγειονομικής περίθαλψης μεταξύ των ατόμων με ηπιότερη ασθένεια ή καθυστερημένη αναζήτηση υγειονομικής περίθαλψης με αποτέλεσμα πιο σοβαρή νόσηση κατά τη στιγμή της προσέλευσης.

- Μεταξύ των 5.336 (91%) πλήρως ταυτοποιημένων ορολογικά στελεχών *Salmonella* το 2020, οι έξι συχνότεροι ορότυποι ήταν οι enteritidis (1,6 ανά 100.000 κατοίκους), newport, javiana, typhimurium, hadar και infantis.

14. Δρεπανοκυτταρική νόσος και σαλμονέλα

Στα χρόνια εφαρμογής των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων έναντι του πνευμονιοκόκκου, μεταξύ των παιδιών με δρεπανοκυτταρική νόσο που δεν έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, η σαλμονέλα αποτελεί πλέον την κύρια αιτία διεισδυτικής βακτηριακής λοίμωξης και ακολουθεί στη 2^η θέση ο *Streptococcus pneumoniae* ως συχνότερη αιτία. Η επιδημιολογία της IBI (invasive bacterial infections) στην Ευρώπη έχει αλλάξει με την εισαγωγή του συζευγμένου εμβολίου κατά του πνευμονιόκοκκου (PCV13), με αποτέλεσμα ο *S. pneumoniae* να μην αποτελεί πλέον την συχνότερη πηγή λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με αυτό το υπόβαθρο η λοίμωξη από σαλμονέλα προκαλεί συνηθέστερα βακτηριαμία, οστεοαρθρικές λοιμώξεις, και αναφέρονται πιο συχνά περιστατικά με ανάγκη εισαγωγής στη ΜΕΘ, IBI και ιστορικό οξείας κρίσης σπληνικού εγκλωβισμού. [9, 109]. Σε μελέτη του Συρογιαννόπουλου και συνεργατών, μεταξύ 13 παιδιών που εκδήλωσαν 14 επεισόδια λοίμωξης του μυοσκελετικού συστήματος, τα 4 οφείλονταν σε *Salmonella* spp. [9].

15. Δεδομένα από ΕΟΔΥ (Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας)

Εκτίμηση του βαθμού δήλωσης των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων NTS, τυφοειδούς πυρετού και παράτυφου για το έτος 2021, από τα δημόσια νοσοκομεία της χώρας:

- Αναφορικά με τη μη τυφο-παρατυφική σαλμονέλλωση: το ποσοστό υποδήλωσης των κρουσμάτων είναι υψηλό (64,2%)
- Αναφορικά με τον τυφοειδή και παρατυφοειδή πυρετό: Η συχνότητα απομόνωσης των εν λόγω παθογόνων στη χώρα μας είναι χαμηλή. Συγκεκριμένα, το 2021 επιβεβαιώθηκαν εργαστηριακά 1 κρούσμα τυφοειδούς, το οποίο δηλώθηκε και 2

κρούσματα παρατυφοειδούς πυρετού που δε δηλώθηκαν. Ως εκ τούτου, η υποδήλωση για τον παράτυφο ήταν 100%. [110]

16. Μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από σαλμονέλα μη-τυφοειδή.

- Σε υγιή παιδιά, λοιμώξεις NTS συνήθως περιορίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα ωστόσο, αρκετοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, των υποκείμενων νοσημάτων, και της ανοσοκαταστολής, προδιαθέτουν σε διεισδυτική νόσο.
- Σε μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς αποτυπώνεται ότι η μικρή ηλικία (νεογνά ή βρέφη ή παιδιά κάτω των 5 ετών) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις πιο σοβαρές λοιμώξεις από σαλμονέλα και υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης λοίμωξης εκτός του γαστρεντερικού συστήματος. Τέτοιοι παράγοντες είναι: ανοσοκαταστολή, ανοσοανεπάρκεια συγγενής ή επίκτητη, η δρεπανοκυτταρική νόσος, αλλά και η προωρότητα, οι συγγενείς καρδιοπάθειες και άλλοι.
- Το ποσοστό βακτηριαιμίας από σαλμονέλα επί του συνόλου περιστατικών απομόνωσης σαλμονέλας σε παιδιατρικούς ασθενείς κυμαίνεται από 2-47%, ανάλογα με τη μελέτη πληθυσμού και τα κριτήρια ένταξης στις μελέτες.
- Ανασκόπηση των μελετών σε παιδιατρικούς ασθενείς που αφορούν στη διαχείριση περιστατικών λοίμωξης από μη-τυφοειδή σαλμονέλα αναδεικνύει την ανάγκη για εξατομικευμένα μέτρα αντιμετώπισης αναλόγως της κλινικής εικόνας, ηλικίας, εστίας της λοίμωξης, υποκείμενων νοσημάτων και προδιαθεσικών παραγόντων.
- **Αντιμετώπιση: Αν υπάρχει θετική καλλιέργεια κοπράνων NTS**

<3 μηνών:

Αντιμετώπιση με 7 ημέρες αντιμικροβιακή αγωγή (από του στόματος αν το παιδί έχει καλή γενική εικόνα). Αν έχει πυρετό ή δεν είναι σε καλή γενική κατάσταση, να ληφθεί αιμοκαλλιέργεια και ENY και να δοθεί εμπειρική παρεντερική αντιμικροβιακή αγωγή.

3-12 μηνών:

Με καλή κλινική εικόνα, παρατήρηση. Δεν χρειάζεται αντιμικροβιακή αγωγή.

Αν έχει κακή γενική εικόνα, αιμοκαλλιέργεια και ENY και έναρξη εμπειρικής παρεντερικής αγωγής. Αν η αιμοκαλλιέργεια είναι αρνητική στις 48 ώρες, αλλαγή σε

από του στόματος αντιβίωσης μέχρι την συμπλήρωση 7 ημερών

>12 μηνών:

Γενικά, δεν χρειάζεται θεραπεία. Σε εμπύρετο, μη καλή γενική κατάσταση ή εστιακά σημεία παρόντα, να γίνει η αντίστοιχη διερεύνηση και να γίνει έναρξη εμπειρικής παρεντερικής αντιβιοτικής αγωγής

- **Αντιμετώπιση: Παρατεταμένη φορεία** - Δεν συστήνεται επανάληψη ελέγχου κοπράνων
- **Αντιμετώπιση: Επίμονη διάρροια** - Να γίνει παραπομπή σε εξειδικευμένο παιδογαστρεντερολόγο και να γίνει διερεύνηση για εναλλακτικές αιτίες χρόνιας διάρροιας

- **NTS βακτηριαμία (μη επιπλεγμένη)**

<3 μηνών: να ληφθεί ENY σε όλες τις περιπτώσεις. 10 ημέρες παρεντερικής χορήγησης αντιβιοτικών

3-12 μηνών: λήψη ENY επί κλινικών ενδείξεων. 7 ημέρες παρεντερικής χορήγησης αντιβιοτικών

>12 μηνών: λήψη ENY επί κλινικών ενδείξεων. 7 ημέρες αντιβιοτικής αγωγής (αρχικά παρεντερική και στην συνέχεια από του στόματος θεραπεία)

- **Επιπλεγμένη NTS λοίμωξη**

Μηνιγγίτιδα: 4-6 εβδομάδες IV χορήγησης κεφτριαξόνης/κεφοταξίμης. Συστήνεται η επανάληψη οσφυονωτιαίας παρακέντησης μετά από 48-72 ώρες θεραπείας για τον έλεγχο της στειρότητας του ENY. Να προστεθεί σιπροφλοξασίνη σε παιδί με κακή γενική κατάσταση σε αναμονή αντιβιογράμματος ευαισθησίας και σε παιδιά με επίμονη ανάπτυξη στο ENY.

Οστεομυελίτιδα: 4-6 εβδομάδες αντιβιοτικής αγωγής (κατ' ελάχιστον 3 εβδομάδες παρεντερικής αγωγής)

- **Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής**

- 1) Στοχευμένη αγωγή αντιμικροβιακή βάσει αντιβιογράμματος του στελέχους
- 2) Συνιστώμενη εμπειρική παρεντερική θεραπεία: κεφοταξίμη (50 mg/kg/δόση, τέσσερις φορές την ημέρα) ή κεφτριαξόνη (100 mg/kg μια φορά ημερησίως ή 50 mg/kg/δόση δύο φορές την ημέρα)

- 3) Συνιστώμενη εμπειρική από του στόματος θεραπεία: αμοξυκιλλίνη (30 mg/kg/δόση τρεις φορές την ημέρα), τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (4 mg/kg/δόση τριμεθοπρίμης) ή αζιθρομυκίνης (20 mg/kg η πρώτη δόση και στην συνέχεια 10 mg/kg/ημέρα οι υπόλοιπες δόσεις) [111, 112].

Η βέλτιστη και ακριβής διάρκεια των αντιβιοτικών για τη γαστρεντερίτιδα NTS, όταν αυτή ενδείκνυται, αλλά και για την αντιμετώπιση των περιστατικών βακτηριαμίας, οστεομυελίτιδας/αρθρίτιδας, μηνιγγίτιδας, πνευμονίας από στελέχη σαλμονέλας μη-τυφοειδούς δεν είναι ακόμη απολύτως γνωστή. Μελέτες που περιλαμβάνονται στην πρόσφατη ανασκόπηση Cochrane για την αντιμικροβιακή θεραπεία της γαστρεντερίτιδας NTS, συστήνουν σχήματα από 3 έως 14 ημέρες με τις περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν να χρησιμοποιούν σχήματα 5 ημερών. [111, 112].

Σε μελέτη στην Κίνα σε παιδιά <18 ετών για το χρονικό διάστημα 2016-2020 νοσηλεύτηκαν 63 παιδιατρικοί ασθενείς με διάμεση ηλικία με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση: 15 μηνών (IQR: 11 - 22). Δεκαοκτώ ασθενείς (28,6%) είχαν υποκείμενα νοσήματα: Προωρότητα: n=4, Λευχαιμία: n=2, Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση: n=2, Συγγενής καρδιοπάθεια, Νόσος Hirschsprung, χολαγγειεκτασία, ανοσοθρομβοπενία, υποτροπιάζουσα λοίμωξη του αναπνευστικού, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, τροφική αλλεργία, άσθμα, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και καθυστέρηση ανάπτυξης: n=1 από κάθε μία από αυτές τις οντότητες [113].

Σε μία άλλη μελέτη από Ningbo, Zhejiang, στην Κίνα, επί συνόλου 166 παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω λοίμωξης NTS κατά την χρονική περίοδο 2012-2019, 93.4% ήταν <5 ετών. Τα 11 είχαν διεισδυτική νόσο. Τα παιδιά με τη διεισδυτική νόσο είχαν μικρότερο ποσοστό εκδήλωσης διαρροιών συγκριτικά με αυτά που εκδήλωσαν γαστρεντερίτιδα, μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι κάτω των 6 μηνών και μεγαλύτερη πιθανότητα να υπάρχει ως προδιαθεσικός παράγοντας/παράγοντας κινδύνου η λευχαιμία [114]. **[Εικόνα 11]**

Εικόνα 11. Demographic, residential and clinical manifestations of children with NTS infections, Ningbo, China, 2012–2019.

Characteristic	iNTS infections (n = 11)	Non-iNTS infections (n = 155)	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
			<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	aOR (95%CI)
Demographic						
Male	7 (63.6%)	93 (60.0%)	0.812	1.167(0.328–4.154)		
Age, months (IQR)	13(6–93)	13(8–21)	0.915 ^a	-		
Age <6 months	5 (45.5%)	27 (17.4%)	0.032	3.951(1.124–13.890)	0.040	4.508(1.069–19.016)
Residence						
Rural	3 (27.3%)	63 (40.6%)	0.387	0.548(0.140–2.144)		
Investigations						
Hb (mean ± SD)	11.6±1.6	11.8±1.3	0.737	0.924(0.583–1.465)		
Anemia (Hb <11.0 g/dL)	5 (45.5%)	43 (27.7%)	0.220	2.171(0.629–7.484)		
Severe anemia	0	0	-	-		
Symptoms at admission						
Fever	9 (81.8%)	134 (86.5%)	0.669	0.705(0.142–3.492)		
Diarrhea	6 (54.5%)	144 (92.9%)	<0.001	0.092(0.024–0.349)	0.020	0.170(0.038–0.760)
Bloody stools	6 (54.5%)	120 (77.4%)	0.098	0.350(0.101–1.216)		
Vomiting	6 (54.5%)	62 (40.0%)	0.349	1.800(0.526–6.155)		
Convulsion	2 (18.2%)	15 (9.7%)	0.378	2.074(0.410–10.502)		
Co-morbidity						
Respiratory tract infection	5 (45.5%)	46 (29.7%)	0.281	1.975(0.574–6.795)		
Gastrointestinal virus infection	1 (9.1%)	19 (12.3%)	0.756	0.716(0.087–5.910)		
Leukemia	2 (18.2%)	1 (0.6%)	0.005	34.222(2.829–413.913)	0.023	27.148(1.576–467.616)

17. Ειδικό μέρος

17.1 Εισαγωγή

Η *Salmonella* spp. είναι ένα από τα κυριότερα παθογόνα αίτια των τροφιμογενών λοιμώξεων, καθώς και το κύριο βακτηριακό αίτιο των επιδημιών τροφιμογενούς αιτιολογίας στην Ευρώπη. Η NTS λοίμωξη στις περισσότερες περιπτώσεις προκαλεί μια αυτοπεριοριζόμενη γαστρεντερίτιδα σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές στις βιομηχανικές χώρες, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει διεισδυτική νόσο σε ευάλωτα άτομα (π.χ. παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους ή ανοσοκατεσταλμένα άτομα) και να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαμίας, της μηνιγγίτιδας και της οστεομυελίτιδας.

Η αντιμικροβιακή θεραπεία δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας γαστρεντερίτιδας από μη τυφοειδή σαλμονέλα σε ανοσοεπαρκή παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους. Ωστόσο, εισαγωγή και χορήγηση αντιμικροβιακού παράγοντα συνιστάται σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών, καθώς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για βακτηριαμία και εξωεντερικές επιπλοκές. Επιπρόσθετα, και στα βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών με εμπύρετη γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλα και άγνωστα αποτελέσματα καλλιέργειας αίματος, που είτε προβληματίζει η κλινική εικόνα, ή πρόκειται για ασθενείς ευπαθών ομάδων συνιστάται χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής.

17.2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η καταγραφή των κύριων χαρακτηριστικών της κλινικής εικόνας, της πορείας της νοσηλείας, των εργαστηριακών ευρημάτων και της αγωγής που έλαβαν παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από *Salmonella* spp. που νοσηλεύτηκαν σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Ελλάδας την δεκαετία 2010-2020, αλλά και η σύγκρισή τους με τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία. Επιπλέον, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα περιστατικά εξωεντερικής εντόπισης της *Salmonella* spp. που είναι και αυτά που ελκύουν το επιστημονικό ενδιαφέρον και αποτελούν περιστατικά μεγάλης βαρύτητας με μεγάλης διάρκειας νοσηλείες και αντιμικροβιακά σχήματα και/ή θεραπευτικές παρεμβάσεις.

17.3 Μεθοδολογία

Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Συλλέχτηκαν δεδομένα από τους ιατρικούς φακέλους όλων των παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύθηκαν με λοίμωξη

από *Salmonella* spp. στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας την περίοδο 2010-2020. Πρόκειται για ένα σύνολο 96 ασθενών στο οποίο εξετάστηκε λεπτομερώς ο ατομικός ιατρικός φάκελος ώστε να συλλεχθούν τα απαραίτητα δεδομένα και να γίνει η καταγραφή τους.

Πιο συγκεκριμένα αναζητήθηκαν πληροφορίες που αφορούσαν: στα προσωπικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία, φύλο), στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς, στην ημερομηνία εισαγωγής και στην διάρκεια νοσηλείας, στην κλινική εικόνα του ασθενούς και στην διάρκεια των συμπτωμάτων, στα αποτελέσματα από τον εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, δείκτες φλεγμονής), αποτελέσματα από τις καλλιέργειες αίματος και κοπράνων, αντιβιογράμμο με βάση το μικρόβιο που απομονώθηκε, αλλά και παράλληλα στην θεραπεία που χορηγήθηκε και στη διάρκεια αυτής και σε τυχόν επιπλοκές που εμφανίστηκαν.

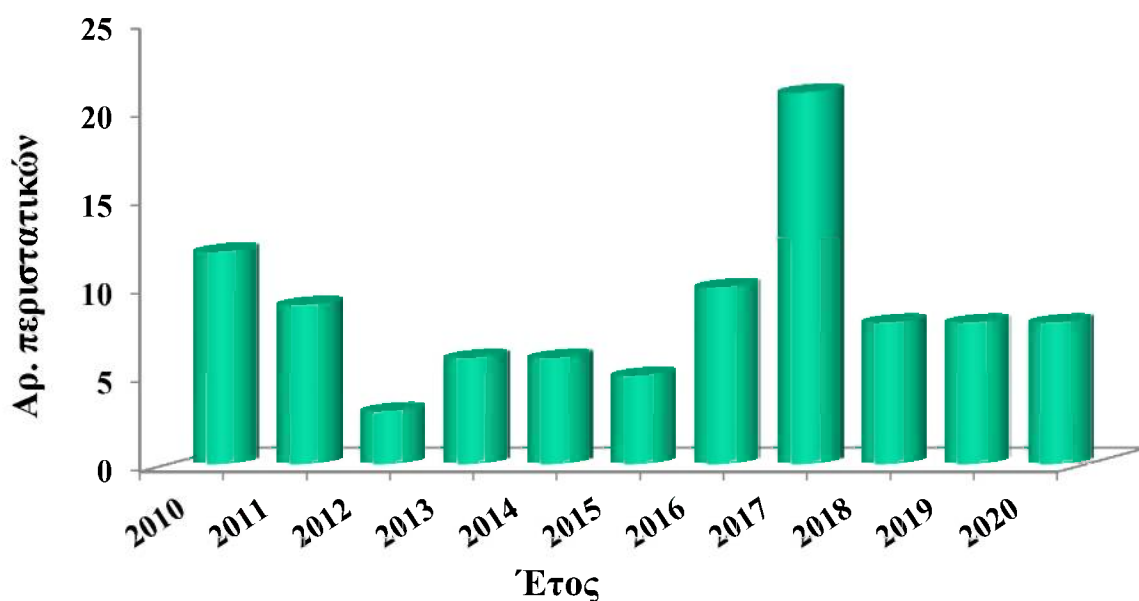
Οι συνεχείς μεταβλητές περιγράφονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση ή διάμεσο και 1^ο-3^ο τεταρτημόριο ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

18. Αποτελέσματα

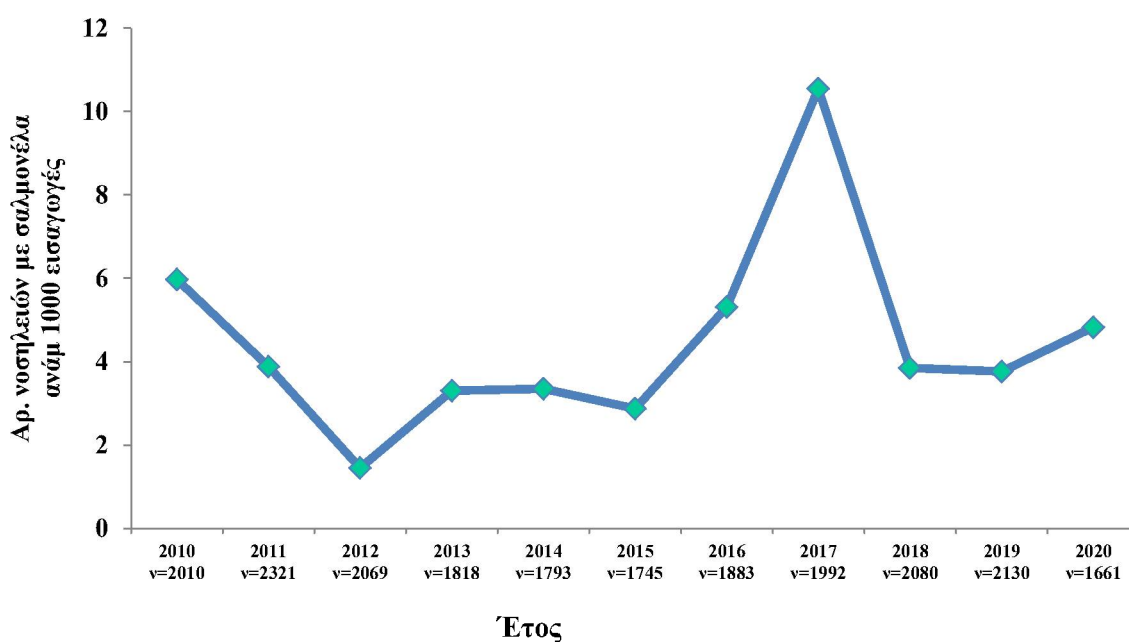
18.1 Γενικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος της μελέτης, από 1-1-2010 έως 31-12-2020, νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική 96 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 19 ημερών – 14.8 ετών με λοίμωξη από σαλμονέλα, δηλαδή παιδιά κάθε ηλικίας <16 ετών, με λοίμωξη από σαλμονέλα τεκμηριωμένη με καλλιέργεια κατάλληλου υλικού, π.χ κοπράνων, ως επί το πλείστον, εγκεφαλονωτιαίου υγρού, αρθρικού υγρού, και ούρων. Αυτοί οι 96 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα στοιχεία και οι πληροφορίες όλες που αναγράφονταν στα ιστορικά των ασθενών συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν ανώνυμα.

Στην **Εικόνα 12** απεικονίζεται η ετήσια κατανομή των περιστατικών της μελέτης με λοίμωξη από σαλμονέλα (αριθμός νοσηλευόμενων παιδιατρικών ασθενών ανά έτος κατά την 11ετή περίοδο της μελέτης).

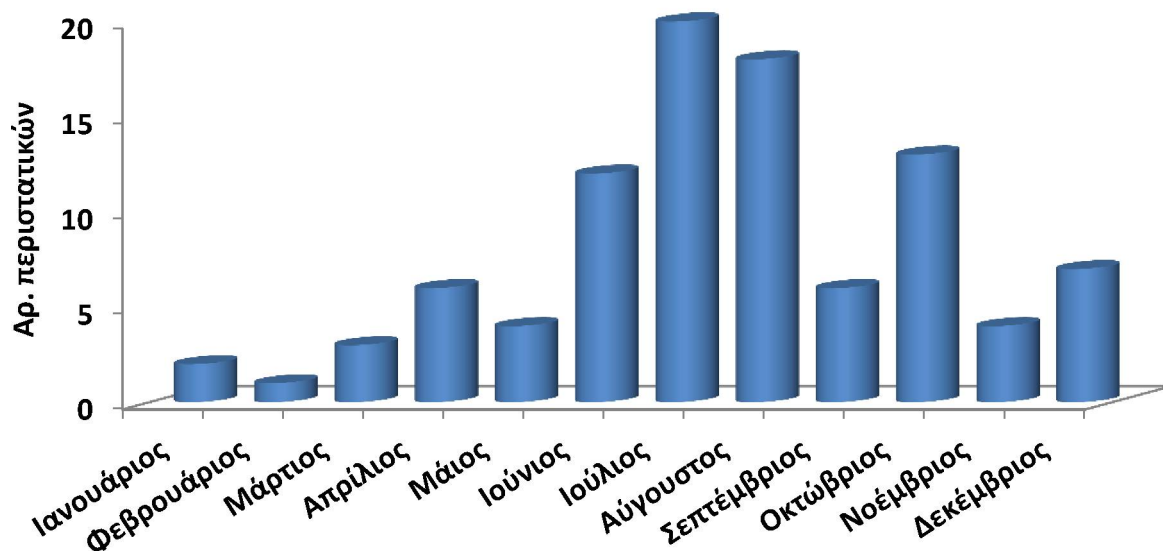


Στην **Εικόνα 13** αναλύεται η επίπτωση των νοσηλειών για λοίμωξη από σαλμονέλα στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (αριθμός νοσηλειών για λοίμωξη από σαλμονέλα ανά 1000 εισαγωγές ανά έτος τη χρονική περίοδο 2010-2020).



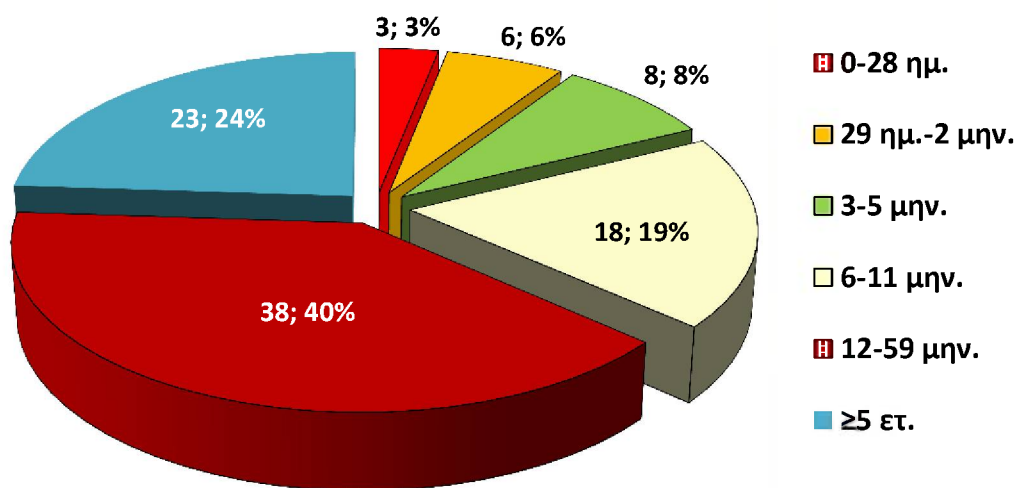
18.2 Εποχική κατανομή των λοιμώξεων από σαλμονέλα σε παιδιατρικούς ασθενείς

Συνολικά 50 από τους 96 ασθενείς νοσηλεύτηκαν τους θερινούς μήνες. Στην **Εικόνα 14** αναλύεται η εποχική κατανομή των νοσηλειών για σαλμονέλα των παιδιών της ομάδας μελέτης.



18.3 Ηλικιακή κατανομή των παιδιών με λοίμωξη από σαλμονέλα

Στην **Εικόνα 15** αναλύεται η ηλικιακή κατανομή των ασθενών με λοίμωξη από σαλμονέλα.



Χαρακτηριστικά, 3 ασθενείς της μελέτης ήταν νεογνά, 6 ασθενείς ήταν 29 ημερών έως 2 μηνών, 8 ήταν 3-5 μηνών, 18 ήταν 6-11 μηνών, 38 ήταν 1-5 ετών και 23 ασθενείς ήταν >5 ετών, αντίστοιχα. Συνολικά 73/96 (76%) ασθενείς ήταν <5 ετών, και 33/96 (34.4%) <1 έτους, αντίστοιχα.

18.4 Κλινικές οντότητες – εστίες λοίμωξης από σαλμονέλα – χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή τους

Από τους 96 ασθενείς οι 89 (92.7%) εκδήλωσαν αποκλειστικά λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ οι 7 (7.3%), λοίμωξη εξωεντερική και/ή διεισδυτική.

Από όλους τους ασθενείς μόνο σε έναν υπήρχε από το ιστορικό του τεκμηριωμένο νόσημα ανοσοκαταστολής, καθώς έπασχε από συγγενή δυσκεράτωση – κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια. Καμία άλλου τύπου ανοσοκαταστολή ή αιματολογική κακοήθεια ή γνωστή αιμοσφαιρινοπάθεια δεν ήταν γνωστή κατά την χρονική στιγμή ένταξης στη μελέτη.

Στον **Πίνακα 1** αναλύονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, αλλά και ξεχωρίζοντας τους σε ασθενείς με εντερική λοίμωξη και σε ασθενείς με εξωεντερική λοίμωξη.

Πίνακας 1

	Σύνολο ασθενών n=96	Ασθενείς με γαστρεντερίτιδα n=89	Ασθενείς με εξωεντερική εστία λοίμωξη και/ή διεισδυτική νόσο n=7
Άρρεν φύλο, n(%)	53 (55.2)	48 (53.9)	5 (71.4)
Ηλικία (έτη) (μέση τιμή, τυπική απόκλιση)	3.4 (3.6)	3.5 (3.6)	2.3 (3.8)
Βρεφική ηλικία, n(%)	33 (34.4)	29 (32.6)	4 (57.1)
Προωρότητα, n(%)	5 (5.2)	4 (4.5)	1 (14.3)

Στον **Πίνακα 2** περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που αφορούν στο προηγούμενο ιστορικό τους πριν την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο: συμπτώματα όπως πυρετός, διάρροιες, έμετοι, κοιλιακό άλγος ή αιμορραγικές κενώσεις.

Πίνακας 2

	Σύνολο ασθενών n=96	Ασθενείς με γαστρεντερίτιδα n=89	Ασθενείς με εξωεντερική εστία λοίμωξη ή διεισδυτική νόσο n=7
Λήψη αντιμικροβιακής αγωγής πριν την εισαγωγή στο Νοσοκομείο, n(%)	19 (19.8)	17 (19.1)	2 (28.6)
Συμπτωματολογία και χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή			
Πυρετός, n(%)	77 (80.2)	71 (79.8)	6 (85.7)
Διάρκεια πυρετού (ημέρες), μέση τιμή, μέση απόκλιση	2.4 (2.6)	2.5 (2.7)	1.9 (1.7)
Διάρροιες, n(%)	87 (90.6)	81 (91.0)	6 (85.7)
Αιμορραγικές κενώσεις, n(%)	53 (55.2)	51 (57.3)	2 (28.6)
Έμετοι, n(%)	35 (36.5)	33 (37.1)	2 (28.6)
Κοιλιακό άλγος, n(%)	26 (27.1)	26 (29.2)	-

18.5 Εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στον **Πίνακα 3** καταγράφονται τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου κατά την εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο (γενική αίματος, CRP, TKE), τόσο των ασθενών στο σύνολο τους όσο και των ασθενών όταν ταξινομούνται σε ομάδες ανάλογα με το είδος της λοίμωξης: εντερική ή εξωεντερική και/ή διεισδυτική.

Πίνακας 3

Εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή	Σύνολο ασθενών n=96	Ασθενείς με γαστρεντερίτιδα n=89	Ασθενείς με εξωεντερική εστία λοίμωξη ή διεισδυτική νόσο n=7
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	12126 (5020)	12128 (4983)	12100 (5900)
Neutrophils, % ($\times 10^3/\mu\text{L}$), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	56.6 (20.4)	57.5 (20.2)	46.6(23.0)
Hgb (gr/dl), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	11.7 (1.4)	11.7 (1.4)	11.4 (1.9)
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	334.5 (127)	338.6 (129.5)	282 (73.4)
CRP (mg/dl), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	6.4 (6.1)	6.2 (6.1)	8.5 (6.1)
TKE (mm/1 st h), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	26.5 (13.8)	25.6 (13.0)	35 (19.6)

Παρακάτω αναλύονται τα χαρακτηριστικά του εργαστηριακού ελέγχου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών με λοίμωξη από σαλμονέλα καθώς και η έκβαση αυτών.

18.6 Εργαστηριακός έλεγχος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

-Εκδήλωση υπονατριαιμίας

Συνολικά 21 ασθενείς είχαν τιμή Na^+ στην εισαγωγή ή σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους μικρότερη από 133 (17 από την ομάδα των παιδιών με κλινική σημειολογία από το γαστρεντερικό σύστημα, δηλαδή το 19,1%, και 4 από την ομάδα αυτών με πιο σοβαρή νόσο εξωεντερική και/ή διεισδυτική, δηλαδή το 57,1%, αντίστοιχα. [$p=0.019$].

Η πιο χαμηλή τιμή Na^+ που καταγράφηκε ήταν το 128 mEq/L.

-Εκδήλωση υποκαλιαιμίας

Συνολικά 8 ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν τιμές $\text{K}^+ < 3$ και όλοι ανήκαν στην ομάδα των ασθενών με εντερική νόσο και κατά επέκταση διάρροιες. Χαμηλότερη τιμή K^+ ήταν 2.8 mEq/L.

18.7 Έκβαση των ασθενών

Χαρακτηριστικά το 31.3% των ασθενών χρειάστηκε να λάβει αντιμικροβιακή αγωγή με βασικά κριτήρια που αξιολογήθηκαν κατά τη στιγμή της απόφασης για την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής: α) αν υπήρχε ήδη η ενημέρωση ότι πρόκειται για διεισδυτική νόσο ή εξωεντερική, β) η ηλικία, ιδιαιτέρως αν πρόκειται για βρέφος, γ) η συνολική εικόνα του ασθενούς π.χ κλινική εικόνα που προβλημάτιζε τους κλινικούς ιατρούς, και/ή βαρύτητα των συμπτωμάτων ή η επιμονή τους.

Από τους ασθενείς με εξωεντερική και/ή διεισδυτική νόσο το 100% αυτών έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή, ενώ από την ομάδα των παιδιών με εντερική νόσο έλαβε αγωγή αντιμικροβιακή το 25.8%. Από τους 23 ασθενείς της ομάδας των παιδιών με γαστρεντερίτιδα οι 19 έλαβαν αγωγή παρεντερική, 1 ασθενής έλαβε και παρεντερική και από το στόμα και 3 έλαβαν μόνο από το στόμα κάποια αντιμικροβιακή αγωγή. Αντίθετα από τους 7 ασθενείς με νόσο εξωεντερική και/ή διεισδυτική οι 6 έλαβαν παρεντερική αγωγή και 1 ασθενής λόγω της άριστης κλινικής του εικόνας έλαβε από το στόμα θεραπεία αντιμικροβιακή. Όσον αφορά στην αποκλιμάκωση και συνέχιση της θεραπείας τους: συνολικά 16/30 (53.3%) αυτών που έλαβαν κάποια αγωγή στο Νοσοκομείο χρειάστηκε να συνεχίσουν για ολοκλήρωση της αγωγής τους με θεραπεία από το στόμα (και πιο αναλυτικά το 56.5% αυτών με εντερική νόσο

και το 42.9% αυτών με εξωεντερική και/ή διεισδυτική νόσο αντίστοιχα.

Στους 7 ασθενείς με σαλμονέλλωση εξωεντερική/διεισδυτική η μέση διάρκεια αγωγής ήταν 8.3 (16.3 σταθερή απόκλιση) ημέρες. Από τους 89 ασθενείς με την εντερική νόσο από σαλμονέλα, οι 23 έλαβαν αγωγή (οι 19 παρεντερική, ο 1 παρεντερική και από το στόμα, και 3 έλαβαν στο Νοσοκομείο από το στόμα αγωγή αντιμικροβιακή). Συνολικά οι ασθενείς με τη διεισδυτική νόσο έλαβαν, σύμφωνα και με τη βιβλιογραφία, περισσότερες μέρες θεραπείας αντιμικροβιακής (μέση τιμή 8.3 ημέρες έναντι 2.5 αυτών με γαστρεντερίτιδα, $p=0.05$)

Στον πίνακα 4 αναλύονται τα αποτελέσματα από την ανάλυση των χαρακτηριστικών της έκβασης των ασθενών, τόσο του συνόλου, όσο και των δύο ομάδων χωριστά, δηλαδή της ομάδας αυτών που εκδήλωσαν μόνο γαστρεντερίτιδα, όσο και αυτών που εκδήλωσαν διεισδυτική νόσο. Συνολικά, τα παιδιά με διεισδυτική νόσο, με ήπια μεν διαφορά, είχαν μικρότερη τιμή λευκών αιμοσφαιρίων, ως αναμένεται λόγω συσχέτισης της λευκοπενίας με τη σαλμονέλλωση, αλλά και μεγαλύτερη τιμή μέγιστης CRP κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Πίνακας 4

Έκβαση, αντιμετώπιση, χαρακτηριστικά κατά τη νοσηλεία τους	Σύνολο ασθενών n=96	Ασθενείς με γαστρεντερίτιδα n=89	Ασθενείς με εξωεντερική εστία λοίμωξη ή διεισδυτική νόσο n=7
Max WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	13450 (6136)	13463 (5933)	13285 (8932)
Min WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	8623 (2935)	8685 (3018)	7883 (1657)
Max CRP (mg/dl), μέση τιμή, τυπική απόκλιση	6.7 (5.8)	6.6 (5.8)	8.5 (6.2)
Ανάγκη για iv ενυδάτωση, N(%)	73 (76.0)	70 (78.7)	3 (42.9)
Ανάγκη για αντιμικροβιακή αγωγή στο Νοσοκομείο για τη λοίμωξη από σαλμονέλα n(%)	30 (31.3)	23 (25.8)	7 (100.0)
Ανάγκη για αγωγή iv, n(%)	25 (26.0)	19 (21.3)	6 (85.7)
Ανάγκη για αγωγή iv & per os, n(%)	1 (1.0)	1 (1.1)	-
Ανάγκη για αγωγή per os, n(%)	4 (4.2)	3 (3.4)	1 (14.3)
Συνολική διάρκεια αγωγής στο Νοσοκομείο (ημέρες) μέση τιμή, μέση απόκλιση	2.9 (7.8)	2.5 (6.7)	8.3 (16.3) $p=0.05$
Αποκλιμάκωση αγωγής με συνέχιση εκτός Νοσοκομείου, n/N%	16/30 (53.3)	13/23 (56.5)	3/7 (42.9)
Συνέχιση αυτών που έλαβαν iv αγωγή με per os, n/N(%)	11/25 (44.0)	9/19 (47.4)	2/6 (33.3)
Συνέχιση αυτών που έλαβαν per os αγωγή με per os, n/N(%)	4/4 (100.0)	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)
Συνέχιση αυτών που έλαβαν και iv και per os με per os, n/N(%)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	-

18.8 Ασθενείς με εξωεντερική νόσο και/ ή διεισδυτική νόσο από *Salmonella* spp.

Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται αναλυτικά τους ασθενείς με νόσο εξωεντερική και/ή διεισδυτική νόσο. Πρόκειται για την ομάδα των παιδιών με μείζονος σημασίας και βαρύτητας νόσο καθώς επρόκειτο για παιδιατρικούς ασθενείς με βακτηριαιμία από σαλμονέλα, μηνιγγίτιδα από σαλμονέλα, σηψαιμία από σαλμονέλα, σηπτική αρθρίτιδα/οστεομυελίτιδα/πυομυοσίτιδα, βακτηριαιμία και πνευμονία από σαλμονέλα και επιπλέον ένας ασθενής με πυελονεφρίτιδα και απόστημα νεφρού. Στον πίνακα φαίνονται τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, η εστία λοίμωξης από σαλμονέλα, η διάρκεια αγωγής που έλαβαν και τα μέτρα που χρειάστηκε να ληφθούν για την αντιμετώπισή τους.

Πίνακας 5

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7
Είδος λοίμωξης	Μηνιγγίτιδα – μικροβιαμία	Όψιμη νεογνική σηψαιμία	Σηπτική αρθρίτιδα/ οστεομυελίτιδα πυομυοσίτιδα	Πνευμονία/ μικροβιαμία	Μικροβιαμία	Μικροβιαμία	Απόστημα νεφρού πυελονεφρίτιδα
Φύλο	Θ	Α	Α	Α	Α	Α	Θ
Ηλικία	4 μηνών	27 ημερών	2 ετών	11.5 μηνών	11 μηνών	11 μηνών	11 ετών
Διάρκεια πυρετού πριν την εισαγωγή	5 ημέρες	7 ώρες	6 ώρες	3 ημέρες	4 ημέρες	6 ημέρες	6 ημέρες
Max WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	33.1	9.5	30.77	36.3	13.6	12.4	8.4
Max CRP mg/dl	19	1.9	9.4	24.3	1.3	1.7	0.3
Max TKE	100	12	65	62	27	40	20
Αγωγή παρεντερική ή per os	Cefotaxime, Meropenem, Chloramphenicol, Ceftriaxone Ciprofloxacin TMP/SMX	Ampicillin Cefotaxime	Ceftriaxone, Ciprofloxacin	Amoxicillin/ clavulanate Ciprofloxacin	Per os TMP/SMX	Ampicillin Cefotaxime	Ciprofloxacin
Διάρκεια αγωγής (ημέρες)	45	14	55	17	10	11	8
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	47	14	56	17	2	11	78
Εστία απομόνωσης της σαλμονέλας	Αίμα ENY	Αίμα	Αρθρικό υγρό και σπογγώδες οστού	Αίμα κόπρανα	Αίμα κόπρανα	Αίμα κόπρανα	Ούρα
Ειδικά χαρακτηριστικά	WBC ENY 32.400 Σπασμοί Υποσκληρίδια υγρώματα στην MRI <i>Salmonella</i> <i>Veneziana</i>	WBC ENY 10 MRI=κφ Βρέφος θηλάζων	Χειρουργικός καθαρισμός και ενδοαρθρικά αντιβιοτικά	Πνευμονία προ 2μήνου Τεστ ιδρώτα=κφ IgG, IgA, IgM =κφ κ/α κοπράνων μητέρας= <i>Salmonella</i>		Τεστ ιδρώτα=κφ IgG, IgA, IgM =κφ Anti-Ttg=(-) Σε άλλη κ/α αίματος: <i>enterobacter</i>	Εστιακή αλλοίωση στην απεικόνιση του νεφρού

Στους **Πίνακα 6** καταγράφονται τα αποτελέσματα αντοχής στα αντιβιοτικά – σε διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών από τα στελέχη των 96 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, από τα αντιβιογράμματα που ήταν διαθέσιμα καθώς δεν υπήρξε στο 100% έλεγχος της ευαισθησίας/αντοχής σε όλα τα δείγματα των 96 ασθενών

Πίνακας 6

	Σύνολο ασθενών, n=96
Αζιθρομυκίνη	0/2
Αζτρεονάμη	0/28
Αμικασίνη	40/56 (71.4)
Αμοκυκλίνη/κλαβουλικά νικά	5/66 (7.6)
Αμπικιλίνη	18/60 (30.0)
Βανκομυκίνη	0/3
Γενταμικίνη	46/58 (79.3)
Ερταπενέμη	0/52
Ιμιπεμένη	1/62 (1.6)
Κεφακλόρη	13/14 (92.9)
Κεφαλοτίνη	37/39 (94.9)
Κεφεπίμη	0/36
Κεφιζίμη	1/27 (3.7)
Κεφουροξίμη	30/31 (96.8)
Κεφταζιδίμη	1/53 (55.2)
Κεφτριαξόνη	0/41
Κλαριθρομυκίνη	0/2
Κλινδαμυκίνη	0/2
Κολιστίνη	1/22 (4.5)
Λεβοφλοξασίνη	0/27
Λινεζολίδη	0/2
Μοξιφλοξασίνη	0/29
Μουπιροσίνη	0/2
Ναλιδιξικό οξύ	6/39 (15.4)
Νιτροφουραντοΐνη	7/40 (17.5)
Οφλοξασίνη	0/47
Πιπερακιλίνη -ταζομπακτάμη	1/59 (1.7)
Ριφαμικίνη	0/2
Σιπροφλοξασίνη	1/63 (1.6)
Τεικοπλανίνη	0/4
Τετρακυκλίνη	4/19 (21.1)
Τιρκακιλίνη	14/47 (29.8)
Τομπραμυκίνη	45/48 (46.9)
Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη	12/63 (19.0)
Χλωραμφενικόλη	0/26

Συζήτηση

- Η οξεία αυτοπεριοριζόμενη γαστρεντερίτιδα είναι η πιο κοινή κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από NTS. Σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα, η νόσος εκδηλώνεται ως οξεία γαστρεντερίτιδα με μη αιματηρή διάρροια (στην πλειονότητα των περιπτώσεων), η οποία διαρκεί συνήθως 3-7 ημέρες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό που υποχωρεί μέσα σε 48-72 ώρες, κοιλιακό άλγος ακολουθούμενο από υδαρή διάρροια, μυαλγία, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο.
- Στη βιβλιογραφία, ποικίλει από χώρα σε χώρα, και από κέντρο σε κέντρο, το ποσοστό της βακτηριαιμίας στις λοιμώξεις από σαλμονέλα, και αρκετές χώρες, όχι χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, περιγράφουν ότι το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 3-10%. Στην παρούσα καταγραφή και ανάλυση των 96 παιδιατρικών ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατά το 11ετές χρονικό διάστημα από 1-1-2010 έως 31-12-2020, από το σύνολο των 96 ασθενών, οι 89 εκδήλωσαν και νόσησαν από εντερική λοίμωξη από σαλμονέλα ενώ οι 7 (7.3%) από εξωεντερική και/ή διεισδυτική λοίμωξη. Τον περιορισμό της μελέτης αν κανείς δει τον μικρό, μόνο ως νούμερο, αριθμό των διεισδυτικών περιστατικών λοίμωξης από σαλμονέλα, έρχεται να αντικρούσει το γεγονός πως πρόκειται για 7 μείζονος βαρύτητας περιστατικά διεισδυτικής νόσου για τη διαχείριση των οποίων απαιτήθηκαν μεγαλύτερα διαστήματα θεραπευτικής παρέμβασης, για να επιτευχθεί η αποκατάσταση και η ίαση, και πιο συγκεκριμένα:
 - ✓ μία μηνιγγίτιδα σε βρέφος
 - ✓ μία όψιμη νεογνική σηψαιμία
 - ✓ μία επιπλεγμένη λοίμωξη του μυοσκελετικού, όπως ορίζεται από τη βιβλιογραφία το περιστατικό σηπτικής αρθρίτιδας – οστεομυελίτιδας – πυομυοσίτιδας
 - ✓ δύο βακτηριαιμίες
 - ✓ μία βακτηριαιμία – πνευμονία
 - ✓ ένα κορίτσι με απόστημα νεφρού-πυελονεφρίτιδα

Η ομάδα των ασθενών μας αφορούσε κυρίως βρέφη και νήπια, αφού το 76% ήταν ηλικίας <5 ετών. Συγκρίνοντας τα παιδιά με εντερική λοίμωξη (γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλα, $n=89$) με τα 7 παιδιά που νόσησαν από εξωεντερική μορφή της σαλμονέλλωσης ($n=7$, 7.3% των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη) σημειώνεται μία στατιστικά σημαντική τάση (όπως αναμένονταν και από την

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας) να είναι πιο μικρής ηλικίας τα παιδιά με την εξωεντερική και/ή διεισδυτική νόσο. Χαρακτηριστικά 5/7 (71.4%) της ομάδας των εξωεντερικών λοιμώξεων ήταν <12 μηνών, έναντι 28/89 (31.5%) των παιδιών που είχαν μόνο γαστρεντερίτιδα [$p=0.039$].

- Σύμφωνα με την παρούσα καταγραφή στο Π.Γ.Ν.Λάρισας, τα νοσηλευόμενα παιδιά εμφάνισαν πυρετό (80.2% επί του συνόλου των ασθενών) μέσης διάρκειας 2.4 ημερών και διαρροϊκές κενώσεις (90.6% επί του συνόλου των 96 ασθενών). Τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν με την βιβλιογραφία, πλην των αιμορραγικών κενώσεων τις οποίες και εμφάνισαν πάνω από τους μισούς νοσηλευόμενους ασθενείς μας.
- **Η αφυδάτωση** και η διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών είναι οι πιο συχνές επιπλοκές της γαστρεντερίτιδας NTS στα μικρά παιδιά. Αναμενόμενο λοιπόν το γεγονός πως ενδοφλέβια ενυδάτωση απαιτήθηκε στο 76% των παιδιών έως την αποκατάσταση της σίτισης και της κλινικής βελτίωσης με ύφεση της συμπτωματολογίας τους (διάρροιες, έμετοι, κοιλιακό άλγος και μειωμένη σίτιση).
- **Ηλεκτρολυτικές διαταραχές**
Εκδήλωση υπονατριαιμίας: 21 ασθενείς είχαν τιμή Na^+ στην εισαγωγή ή σε κάποια χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους μικρότερη από 133 (17 από την ομάδα των παιδιών με κλινική σημειολογία από το γαστρεντερικό σύστημα, δηλαδή το 19,1%, και 4 από την ομάδα αυτών με νόσο εξωεντερική και/ή διεισδυτική, δηλαδή το 57,1%, αντίστοιχα. [$p=0.019$]. Η πιο χαμηλή τιμή Na^+ που καταγράφηκε ήταν 128 mEq/L.
Εκδήλωση υποκαλιαιμίας: Συνολικά 8 ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν τιμές $\text{K}^+ < 3$ και όλοι ανήκαν στην ομάδα των ασθενών με εντερική νόσο και κατά επέκταση με διάρροιες. Χαμηλότερη τιμή K^+ ήταν 2.8 mEq/L.
- Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η αντιμικροβιακή θεραπεία δεν συνιστάται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας γαστρεντερίτιδας από μη τυφοειδή σαλμονέλα σε ανοσοεπαρκή παιδιά ηλικίας άνω του 1 έτους. Συνιστάται σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών με γαστρεντερίτιδα από *Salmonella*, επειδή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για βακτηριαιμία και εξωεντερικές επιπλοκές. Σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών με εμπύρετη γαστρεντερίτιδα από σαλμονέλα και άγνωστα αποτελέσματα καλλιέργειας αίματος και σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα συνίσταται επίσης χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής. Στην δική μας καταγραφή,

αντιμικροβιακή αγωγή έλαβαν οι 30 από τους 96 (31.3%) ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην κλινική: αναλυτικά αντιμικροβιακή αγωγή έλαβε το 25.8% των ασθενών με γαστρεντερίτιδα και, ως όφειλαν οι κλινικοί ιατροί, χορηγήθηκε αντιμικροβιακή αγωγή στο 100% των εξωεντερικών διεισδυτικών περιστατικών. Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: αμπικιλίνη και/ή κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη και/ή σιπροφλοξασίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, μεροπενέμη, κ.α. Οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκε να ξεκινήσουν αντιμικροβιακή αγωγή οι ασθενείς που εκδήλωσαν γαστρεντερίτιδα και που δεν υπήρχε τη δεδομένη στιγμή πληροφορία θετικής καλλιέργειας αίματος ή τεκμηριωμένη εξωεντερική εστία σαλμονέλας ήταν οι κάτωθι (όπως τεκμαίρεται και από τα ενημερωτικά σημειώματα των ασθενών): η μικρή ηλικία, η επηρεασμένη κλινική εικόνα ως επί «αρχόμενης σηψαιμίας», οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, αλλά και η παρατεταμένη συμπτωματολογία.

- Τα ποσοστά μεγαλύτερης αντοχής στην παρούσα μελέτη παρουσιάστηκαν στις κεφαλοσπορίνες α' και β' γενιάς και στις αμινογλυκοσίδες. Τα δεδομένα που συμφωνούν και με την διεθνή βιβλιογραφία.

1) Οι αμινογλυκοσίδες είναι αποτελεσματικές για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από αρνητικούς κατά Gram βακίλους. Παρόλο που απομονωμένα στελέχη *Salmonella* μπορεί να φαίνονται ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες in vitro, το NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) έχει προειδοποιήσει ότι αυτή η κατηγορία αντιμικροβιακών φαρμάκων δεν είναι κλινικά αποτελεσματική κατά της *Salmonella*. Η ανθεκτικότητα της *Salmonella* στις αμινογλυκοσίδες συνδέεται γενικά με την έκφραση ενζύμων που τροποποιούν τις αμινογλυκοσίδες. Παρόλο που οι αμινογλυκοσίδες είναι σε θέση να διεισδύσουν στα μακροφάγα μέσω της πινοκυττάρωσης/ενδοκυττάρωσης και στη συνέχεια διατηρούνται στα φαγοσώματα μετά από συγχώνευση με τα ενδοσώματα, παρουσιάζουν φτωχή ή καθόλου δραστικότητα έναντι των ενδοκυτταρικών βακτηρίων. Αυτό οφείλεται εν μέρει στη συσσώρευση των αμινογλυκοσιδών στα φαγοσώματα, τα οποία οξινίζονται μετά τη σύντηξη με τα λυσοσώματα. Καθώς η αντιβακτηριακή δραστικότητα των αμινογλυκοσιδών μειώνεται σε περιβάλλον με χαμηλό pH, οι ενδοκυτταρικές αμινογλυκοσίδες είναι αναποτελεσματικές στην αναστολή των ενδοκυτταρικών βακτηρίων.

2) Υπήρξε σημαντική αύξηση του ποσοστού αντοχής της *Salmonella* στις κεφαλοσπορίνες πρώτης και δεύτερης γενιάς: κεφαλοτίνη, κεφουροξίμη και κεφοξιτίνη. Οι β-λακταμάσες εκτεταμένου φάσματος (ESBLs) αποτελούν συχνή

αιτία αντοχής σε αυτή την κατηγορία αντιβιοτικών. Ο συνηθέστερος μηχανισμός αντοχής της *Salmonella* στις β- λακτάμες είναι η έκκριση β-λακταμασών στο περιβάλλον. Τα ένζυμα αυτά λειτουργούν υδρολύοντας τη δομή του δακτυλίου της β-λακτάμης, αποδίδοντας β-αμινοξέα χωρίς αντιμικροβιακή δράση. Αν και τα στελέχη της *Salmonella* μπορεί να φαίνονται ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες πρώτης και δεύτερης γενιάς *in vitro*, η CLSI προειδοποιεί ότι αυτή η κατηγορία αντιμικροβιακών φαρμάκων μπορεί να μην είναι κλινικά αποτελεσματική κατά της *Salmonella*.

Συμπερασματικά, η σαλμονέλα αποτελεί παθογόνο που στο πλείστον των περιπτώσεων προκαλεί νόσο αυτοπεριοριζόμενη, αλλά δυνητικά μπορεί να ευθύνεται και για μεγαλύτερης βαρύτητας περιστατικά διεισδυτικής νόσου, ιδιαίτερα στα μικρά βρέφη, νήπια ή στα παιδιά με υποκείμενο νόσημα. Η συνεχής επιτήρηση της επιδημιολογίας της σαλμονέλας, του τυχόν βαθμού αντοχής στους αντιμικροβιακούς παράγοντες, θα συμβάλλει στην ορθότερη διαχείριση των περιστατικών αυτών και στην θεραπευτική αντιμετώπιση ιδιαίτερα των περιστατικών διεισδυτικής νόσου σε μία ομάδα τόσο ευπαθή σε νόσο και επιπλοκές σαν αυτή των παιδιατρικών ασθενών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Hawker J, Begg N, Blair I, Reintjes R, Weinberg J. Communicable Disease Control Handbook. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing 2005, 174-178.
2. Hurley D, McCusker MP, Fanning S and Martins M (2014) *Salmonella*–host interactions – modulation of the host innate immune system. *Front. Immunol.* 5:481.
3. Bula-Rudas FJ, Rathore MH, Maraqa NF. *Salmonella* Infections in Childhood. *Adv Pediatr.* 2015 Aug;62(1):29-58. doi: 10.1016/j.yapd.2015.04.005. PMID: 26205108.
4. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.), Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης. Ετήσια Έκθεση Συστήματος Υποχρεωτικώς Δηλούμενων Νοσημάτων, Σαλμονέλλωση, 2009. Διαθέσιμο στη: <http://www.keel.org.gr/images/stories/keelpno/nosimata/ektheseis/2009/salmonellosi.pdf>
5. Chen HM, Wang Y, Su LH, Chiu CH. Nontyphoid *salmonella* infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatr Neonatol.* 2013 Jun. 54(3):147-52. [\[QxMD MEDLINE Link\]](#).
6. Fleisher GR, Sieff CA. Infectious Disease Emergencies. Fleisher, GR, Ludwig, SL. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. Ch. 92.
7. Bhutta ZA. *Salmonella*. Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011. 948-59/Ch. 190.
8. Schneider L, Ehlinger M, Stanchina C, Giacomelli MC, Gicquel P, Karger C, et al. *Salmonella enterica* subsp. *arizonae* bone and joints sepsis. A case report and literature review. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009 May. 95(3):237-42. [\[QxMD MEDLINE Link\]](#).
9. Syrogiannopoulos GA, McCracken GH Jr, Nelson JD. Osteoarticular infections in children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 1986 Dec;78(6):1090-6.
10. Brady MT, et al. *Salmonella* infections. Pickering L. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. 635-41.
11. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):241–6.
12. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis* 2010;50(6):882–9

13. Hopkins RS, Jajosky RA, Hall PA, et al. Summary of notifiable diseases—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;52(54):1–85.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary Food Net data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(14):418–22.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food—foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 1996–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Jun 10. 60(22):749–55. [[QxMD MEDLINE Link](#)].
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Stockholm, 2010. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epide
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Salmonellosis - Data by Country and Year. Current time period: 2020. Διαθέσιμο από: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
18. Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, et al. Typhoid fever in the United States, 1999–2006. *JAMA* 2009;302(8):859–65.
19. Bhan M, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005;366(9487): 749–62.
20. Τμήμα Τροφιμογενών και Υδατογενών Νοσημάτων-Διεύθυνση Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης για τα Λοιμώδη Νοσήματα. Επιδημιολογικά δεδομένα για τη σαλμονέλλωση (Μη τυφο-παρατυφική) στην Ελλάδα 2004–2021.- Σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων.
21. Heyman DL. Control of Communicable Diseases Manual. Washington DC: American Public Health Association 2008, 534–540
22. Hennessy TW, Hedberg CW, Slutsker L, et al. A national outbreak of *Salmonella enteritidis* infections from ice cream. The Investigation Team. *N Engl J Med* 1996;334(20):1281–6.
23. Wells EV, Boulton M, Hall W, et al. Reptile-associated salmonellosis in preschool-aged children in Michigan, January 2001–June 2003. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):687–91.
24. CDC - Eight multistate outbreaks of human *salmonella* linked to small turtles - *salmonella*. Available at: <http://www.cdc.gov/salmonella/small-turtles-03-12/index.html>. Accessed November 23, 2014.
25. Turtles kept as pets j healthy pets healthy people j CDC. Available at:

- <http://www.cdc.gov/healthypets/pets/reptiles/turtles.html>. Accessed November 23, 2014.
26. Notes from the field: Multistate outbreak of human *salmonella* infections linked to live poultry from a mail-order hatchery in Ohio, March–September 2013. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6310a4.htm?s_cid=mm6310a4_w. Accessed November 23, 2014.
 27. Reller M. *Salmonella* species. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practices of pediatric infectious diseases. 4th edition. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 814–9.
 28. Beatty ME, Shevick G, Shupe-Ricksecker K, et al. Large *Salmonella Enteritidis* outbreak with prolonged transmission attributed to an infected food handler, Texas, 2002. *Epidemiol Infect* 2009;137(3):417-427.
 29. Hedican E, Hooker C, Jenkins T, et al. Restaurant *Salmonella Enteritidis* outbreak associated with an asymptomatic infected food worker. *J Food Prot.* 2009, 72(11):2332- 2336.
 30. Hedican E, Miller B, Ziemer B, et al. Salmonellosis outbreak due to chicken contact leading to a foodborne outbreak associated with infected delicatessen workers. *Foodborne Pathog Dis.* 2010;7(8):995-997.
 31. Medus C, Smith KE, Bender JB, Besser JM, Hedberg CW. *Salmonella* outbreaks in restaurants in Minnesota, 1995 through 2003: evaluation of the role of infected foodworkers. *J Food Prot.* 2006;69(8):1870-1878.
 32. Manitoba Health. Public Health. Communicable Diseases Management Protocol. Salmonellosis (Non- Typhoid). Available from: <http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/salmonellosis.pdf>
 33. West Virginia Department of Health and Human resources. Salmonellosis (Non- Typhoid) Surveillance Protocol. Available from: http://www.wvdhhr.org/idep/pdfs/idep/salmonellosis/salmonellosis_protocol.pdf
 34. NSW Department of Health. Foodborne Illness Outbreak- Control Guidelines. Available from: http://www.health.nsw.gov.au/factsheets/guideline/foodborne_illness.html
 35. Jones TF, Ingram LA, Fullerton KE, et al. A case-control study of the epidemiology of sporadic *Salmonella* infection in infants. *Pediatrics* 2006;118(6):2380–7
 36. Gradel KO, Dethlefsen C, Ejlersen T, et al. Increased prescription rate of antibiotics prior to non-typhoid *Salmonella* infections: a one-year nested case-control study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(8):635-41. [\[QxMD MEDLINE\]](#)

[Link](#)].

37. Sommet J, Missud F, Holvoet L, Ithier G, Lorrot M, Benkerrou M, et al. Morbidity among child travellers with sickle-cell disease visiting tropical areas: an observational study in a French tertiary care centre. *Arch Dis Child* 2013;98:533–6.
38. Sommet J, Missud F, Holvoet L, Ithier G, Lorrot M, Benkerrou M, et al. Morbidity among child travellers with sickle-cell disease visiting tropical areas: an observational study in a French tertiary care centre. *Arch Dis Child* 2013;98:533–6.
39. Jones TF, Ingram LA, Fullerton KE, et al. A case-control study of the epidemiology of sporadic *Salmonella* infection in infants. *Pediatrics* 2006;118(6):2380–7.
40. Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al. Invasive non-typhoidal *salmonella* disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa. *Lancet* 2012;379(9835):2489–99
41. MacLennan CA, Gilchrist JJ, Gordon MA, et al. Dysregulated humoral immunity to nontyphoidal *Salmonella* in HIV-infected African adults. *Science* 2010;328(5977):508–12.
42. Hume PJ, Singh V, Davidson AC and Koronakis V (2017) Swiss Army Pathogen: The *Salmonella* Entry Toolkit. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7:348.
43. House D, Bishop A, Parry C, et al. Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(5):573–8.
44. Wain J, Pham VB, Ha V, et al. Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiol* 2001;39(4):1571–6.
45. Gasem MH, Dolmans WM, Isbandrio BB, et al. Culture of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* from blood and bone marrow in suspected typhoid fever. *Trop Geogr Med* 1995;47(4):164–7
46. P. T., Fowoyo, The Mechanisms of Virulence and Antimicrobial Resistance in *Salmonella enterica* Serovar Typhi: A Systematic Review (October 5, 2020). *African Journal of Biological Sciences*, Vol. 2, No. 4, October 2020, pp. 13-26.
47. Sirinavin S, Jayanetra P, Lolekha S, et al. Predictors for extraintestinal infection in *Salmonella enteritis* in Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(1):44–8.
48. Mandal BK, Brennand J. Bacteraemia in salmonellosis: a 15 year retrospective study from a regional infectious diseases unit. *BMJ* 1988;297(6658):1242–3.
49. Jones TF, Ingram LA, Cieslak PR, et al. Salmonellosis outcomes differ substantially by serotype. *J Infect Dis* 2008;198(1):109–14.

50. Varma JK, Molbak K, Barrett TJ, et al. Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. *J Infect Dis* 2005;191(4):554–61.
51. Hyams JS, Durbin WA, Grand RJ, et al. *Salmonella* bacteremia in the first year of life. *J Pediatr* 1980;96(1):57–9.
52. Meadow WL, Schneider H, Beem MO. *Salmonella enteritidis* bacteremia in childhood. *J Infect Dis* 1985;152(1):185–9.
53. Rice PA, Craven C, Wells JG. *Salmonella heidelberg enteritis* and bacteremia. An epidemic on two pediatric wards. *Am J Med* 1976;60(4):509–16.
54. Vugia DJ, Samuel M, Farley MM, et al. Invasive *Salmonella* infections in the United States, FoodNet, 1996-1999: incidence, serotype distribution, and outcome. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 3):S149–56.
55. Graham SM. Nontyphoidal salmonellosis in Africa. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(5):409–14.
56. Gordon MA. Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(5):484–9.
57. GBD 2017 Non-Typhoidal *Salmonella* Invasive Disease Collaborators. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):1312-1324.
58. Appelbaum PC, Scragg J. *Salmonella* meningitis in infants. *Lancet* 1977;309(8020):1052–3.
59. Haeusler GM, Curtis N. Non-typhoidal *Salmonella* in children: microbiology, epidemiology and treatment. *Adv Exp Med Biol* 2013;764:13–26.
60. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi *Salmonella*. *Rev Infect Dis* 1984;6(3):345–56.
61. Pediatric *Salmonella* Infection Updated: Dec 08, 2021 Author: Archana Chatterjee, MD, PhD; Chief Editor: Russell W Steele, MD
62. Parry CM, Hien TT, Dougan G, et al. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347(22):1770–82.
63. Lanata CF, Levine MM, Ristori C, et al. Vi serology in detection of chronic *Salmonella typhi* carriers in an endemic area. *Lancet* 1983;2(8347):441–3.
64. France GL, Marmer DJ, Steele RW. Breast-feeding and *Salmonella* infection. *Am J Dis Child* 1980;134(2):147–52

65. Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης
Σαλμονέλλωση (Μη τύφο-παρατυφική) (ICD-10 A02.0): απόκριση στην εμφάνιση
κρούσματος και επιδημίας
66. Food Standards Agency. Food handlers: Fitness to Work. Regulatory Guidance and
Best Practice Advice For Food Business Operators. 2009
67. Manitoba Health. Public Health. Communicable Diseases Management Protocol.
Salmonellosis (Non- Typhoid). Available from:
<http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/salmonellosis.pdf>
68. Committee on Infectious Diseases. Salmonella infections. In: Pickering L, Baker C,
Kimberlin D, et al, editors. Red book: 2012 report of the committee on infectious
diseases. 29th edition. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics;
2012. p. 634–40
69. World Health Organization. WHO. 2003. WHO Technical Report
Series/Immunizations, Vaccines and Biologicals. Report No.: V&B/03.07.
70. von Seidlein L. The need for another typhoid fever vaccine. J Infect Dis
2005;192(3): 357–9
71. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic
nontyphoidal *Salmonella* infection. Cochrane Database Syst Rev
2012;(11):CD001167
72. Geme J, Hodes H, Marcy S, et al. Consensus: management of *Salmonella* infection
in the first year of life. Pediatr Infect Dis J 1988;7(9):615–22, (11/23/2014).
73. Christenson JC. *Salmonella* infections. Pediatr Rev 2013;34(9):375–83
74. Stephens I, Levine MM. Management of typhoid fever in children. Pediatr Infect
Dis J 2002;21(2):157–8
75. Meltzer E, Stienlauf S, Leshem E, et al. A large outbreak of *Salmonella Paratyphi A*
infection among israeli travelers to Nepal. Clin Infect Dis 2014;58(3):359–64
76. Frenck RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the
treatment of uncomplicated typhoid fever in children. Clin Infect Dis
2000;31(5):1134–8.
77. Bethell DB, Hien TT, Phi LT, et al. Effects on growth of single short courses of
fluoroquinolones. Arch Dis Child 1996;74(1):44–6.
78. White NJ, Dung NM, Vinh H, et al. Fluoroquinolone antibiotics in children with
multidrug resistant typhoid. Lancet 1996;348(9026):547
79. Humphries RM, Fang FC, Aarestrup FM, et al. In vitro susceptibility testing of
fluoroquinolone activity against *Salmonella*: recent changes to CLSI standards. Clin
Infect Dis 2012;55(8):1107–13

80. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984;310(2):82–8.
81. McGowan J, Chesney P, Crossley K, et al. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. *J Infect Dis* 1992;165(1):1–13.
82. Punjabi NH, Hoffman SL, Edman DC, et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(8):598–600.
83. Girgis NI, Sultan Y, Hammad O, et al. Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone and aztreonam in the treatment of multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(7):603–5.
84. Kariuki S, Dougan G. Antibacterial resistance in sub-Saharan Africa: an underestimated emergency. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1323:43–55.
85. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990;12:S41–50.
86. Crump JA, Ramadhani HO, Morrissey AB, Saganda W, Mwako MS, Yang L-Y, et al. Invasive bacterial and fungal infections among hospitalized HIV-Infected and HIV-uninfected adults and adolescents in Northern Tanzania. *Clin Infect Dis* 2011;52:341–8.
87. Msefula CL, Kingsley RA, Gordon MA, Molyneux E, Molyneux ME, MacLennan CA, et al. Genotypic homogeneity of multidrug resistant *S. typhimurium* infecting distinct adult and childhood susceptibility groups in Blantyre, Malawi. *PLoS ONE* 2012;7
88. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). APPROVED: 31 January 2023
89. Rahman M, Siddique AK, Shoma S, et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased ciprofloxacin susceptibility in Bangladesh. *Epidemiol Infect.* 2006 Apr. 134(2):433-8. [\[QxMD MEDLINE Link\]](#).
90. Gordon MA, Graham SM, Walsh AL, et al. Epidemics of invasive *Salmonella enterica* serovar enteritidis and *S. enterica* Serovar typhimurium infection associated with multidrug resistance among adults and children in Malawi. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1. 46(7):963-9. [\[QxMD MEDLINE Link\]](#).
91. Egorova S, Timinouni M, Demartin M, et al. Ceftriaxone-resistant *salmonella*

- enterica serotype Newport, France. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun. 14(6):954-7. [[QxMD MEDLINE Link](#)].
92. Crump JA, Medalla FM, Joyce KW, et al. Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates in the United States: National Antimicrobial Resistance Monitoring System, 1996 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Mar. 55(3):1148-54. [[QxMD MEDLINE Link](#)].
93. Arjyal A, Basnyat B, Koirala S, Karkey A, Dongol S, Agrawaal KK, et al. Gatifloxacin versus chloramphenicol for uncomplicated enteric fever: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:445–54.
94. Butler T. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:959–63.
95. Wilcox MH. Chloramphenicol and thiamphenicol. In: Finch R, Greenwood D, Norrby S, Whitley R, editors. *Antibiot. chemother*. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p. 279–83.
96. Holt KE, Dolecek C, Chau TT, Duy PT, La TTP, van Minh Hoang N, et al. Temporal fluctuation of multidrug resistant *Salmonella typhi* haplotypes in
97. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentythird informational supplement. M100-S23, Wayne, PA, vol. 33; 2013
98. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, et al. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States FoodNet Multicenter Retrospective Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1278–84.
99. Parry CM, Thompson C, Vinh H, Chinh NT, Phuong LT, Ho VA, et al. Risk factors for the development of severe typhoid fever in Vietnam. *BMC Infect Dis* 2014;14:1–9
100. Koirala S, Basnyat B, Arjyal A, Shilpakar O, Shrestha K, Shrestha R, et al. Gatifloxacin versus ofloxacin for the treatment of uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, randomized, controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7.
101. Feasey NA, Cain AK, Msefula CL, Derek P, Maaikie A, Aslett M, et al. Drug resistance in *Salmonella enterica* ser. Typhimurium bloodstream infection, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1957–9.
102. Gaiind R, Paglietti B, Murgia M, Dawar R, Uzzau S, Cappuccinelli P, et al. Molecular characterization of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi and Paratyphi A causing enteric fever in India. *J Antimicrob Chemother*

- 2006;58:1139–44.
103. Centers for Disease Control and Prevention. *Salmonella* Outbreaks Linked to Backyard Poultry. CDC. Nov 18; Accessed: December 8, 2021.
 104. Younus M, Wilkins MJ, Davies D, et al. Case-control study of disease determinants for non-typhoidal *Salmonella* infections among Michigan children. *BMC Res Notes*. 2010 Apr 16. 3(1):105. [\[QxMD MEDLINE Link\]](#).
 105. Kinder Chocolate Tied to 151 *Salmonella* Cases in 11 Countries Lucy Hicks April 27, 2022
 106. Decreased Incidence of Infections Caused by Pathogens Transmitted Commonly Through Food During the COVID-19 Pandemic — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2017–2020 Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2017–2020 Logan C. Ray, MPH; Jennifer P. Collins, MD; Patricia M. Griffin, MD; Hazel J. Shah, MPH; Michelle M. Boyle, MPH; Paul R. Cieslak, MD; John Dunn, DVM; Sarah Lathrop, PhD; Suzanne McGuire, MPH; Tamara Rissman, MPH; Elaine J. Scallan Walter, PhD; Kirk Smith, DVM; Melissa Tobin-D'Angelo, MD; Katie Wymore, MPH; Joanna Zablotzky Kufel, PhD; Beverly J. Wolpert, PhD; Robert Tauxe, MD; Daniel C. Payne, PhD
 107. Schuchat A; CDC COVID-19 Response Team. Public health response to the initiation and spread of pandemic COVID-19 in the United States, February 24–April 21, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:551–6. PMID:32379733
 108. Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, et al.; National Syndromic Surveillance Program Community of Practice. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department visits—United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:699–704. MID:32525856
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e1>
 109. Sick cell disease: *Salmonella* is the new leading cause of bacterial infections , Jim Kling , June 2 2021, Medscape
 110. «Εκτίμηση του βαθμού δήλωσης στο Σύστημα Υποχρεωτικής Δήλωσης Νοσημάτων των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων μη τυφο-παρατυφικής σαλμονέλλωσης, σιγκέλλωσης, λιστερίωσης, ηπατίτιδας Α, τυφοειδούς πυρετού και παράτυφου από τα δημόσια νοσοκομεία της χώρας για το έτος 2021», Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας, Τμήμα Τροφιμογενών και Υδατογενών Νοσημάτων Διεύθυνση Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης για Λοιμώδη Νοσήματα.
 111. Onwuezobe I, Oshun P, Odigwe C. Antimicrobials for treating symptomatic non-

- typhoidal *Salmonella* infection. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 11: CD001167.
112. Wen SC et al. Non-typhoidal *Salmonella* infections in children: Review of literature and recommendations for management. J Paediatr Child Health. 2017 Oct;53(10):936-941.
 113. Jiang M et al. Invasive *Salmonella* Infections Among Children in Shenzhen, China: A Five-year Retrospective Review. Pediatr Infect Dis J 2022;41:684–689.
 114. Ke Y, Lu W, Liu W, Zhu P, Chen Q, Zhu Z (2020) Non-typhoidal *Salmonella* infections among children in a tertiary hospital in Ningbo, Zhejiang, China, 2012–2019. PLoS Negl Trop Dis 14(10.): e000873.