

ANNE VE KORDON SERUMLARINDA *LISTERIA MONOCYTOGENES* SEROTİP O ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI VE GEBELERDE LİSTERİYOZ RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

INVESTIGATION OF *LISTERIA MONOCYTOGENES* SEROTYPE O ANTIBODIES IN MATERNAL AND CORD SERA AND THE EVALUATION OF RISK FACTORS FOR LISTERIOSIS IN PREGNANT WOMEN

Ebru US¹, A.Tevfik CENGİZ¹, Orhan GELİŞEN²

ÖZET: Anneden bebeğe geçerek ciddi sonuçlara yol açan *Listeria monocytogenes* enfeksiyonları, erken ve doğru olarak tanımlanabildiği takdirde tedavi edilebilmektedir. Ancak gebelik sırasında geçirilen listeriyozun tanısında, zaman alıcı ve zahmetli kültür yönteminin dışında, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek hızlı bir rutin tarama testi mevcut değildir. Bu çalışmada, gebelerde listeriyoz tanısında yüksek titrelerde *L.monocytogenes* O antikorlarının saptanmasının değerinin araştırılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Nisan-Ağustos 2002 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 275 (yaş aralığı: 16-38 yıl) gebeden alınan anne ve kordon serumları dahil edilmiştir. Toplam 550 örnekte *L.monocytogenes* O antikorları, serotip 1/2c, 3b, 4ab, 4c, 4d antijenleri kullanılarak tüp aglütinasyon testiyle araştırılmış ve $\geq 1/320$ titreler anlamlı (pozitif) kabul edilmiştir. Çalışma grubunda, önceki gebeliklerinde düşük, erken doğum eylemi ve ölü doğum hikayesi olan 69 gebe grup 1; herhangi bir obstetrik patolojisi olmayan 206 gebe ise grup 2 olarak sınıflandırılmış ve bu gebelerin bebekleri doğumdan sonra izlenmiştir. Gebelerin %21.5'inde (59/275) bir veya birden fazla serotipe karşı *L.monocytogenes* antikor pozitifliği ($\geq 1/320$ titre) saptanmış; bu oran grup 1 için %20.3 (14/69), grup 2 için ise %21.8 (45/206) olarak belirlenmiştir. İki grup arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$) ve bu yöntemin gebelik sırasında geçirilen listeriyoz tanısı için iyi bir belirleyici olmadığı düşünülmüştür. Gebelere ait kordon serumlarında ise toplam pozitiflik oranı %0.7 (2/275) olarak saptanmış, pozitif olan bu iki örneğin grup 2'de yer alan annelere ait olduğu izlenmiştir. Yenidoğanların izlemi sonunda, kordon serumu pozitif olan iki bebek de dahil, hiçbirisinde listeriyal fetomaternal enfeksiyonun belirti ve bulguları görülmemiştir. Çalışmamızda, en sık rastlanan serotiplerin 4ab (%40) ve 1/2c (%37) olduğu bulunmuştur. Risk faktörleri değerlendirildiğinde; gebelik sırasında geçirilen özgül olmayan febril hastalık hikayesi ($p<0.001$), hazır gıda tüketimi ($p=0.008$) ve çiğ süt/süt ürünleri tüketimi ($p<0.001$) ile $\geq 1/320$ titre pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Anne ve kordon serumları doğum sırasında alındığından, daha sonra ikinci bir serum

* 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases'de (16th ECCMID) (Nisan 2006, Nice, Fransa) Poster olarak sunulmuştur.

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. (Ebru.Us@medicine.ankara.edu.tr)

² Sağlık Bakanlığı, Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

örneğine ulaşılammış ve tanının doğrulanmasında serokonversiyonun gösterilmesi için ikinci bir örneğin alınammış olması, çalışmamızın en önemli sınırlamasını teşkil etmiştir. Sonuç olarak, gebelik sırasında oluşan *Listeria* enfeksiyonlarının erken ve doğru tanısı için kültür yöntemine alternatif olabilecek hızlı, kolay uygulanabilir ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesine gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Listeria monocytogenes* O antikorları, gebelik, aglütinasyon testi, risk faktörleri.

ABSTRACT: *Listeria monocytogenes* may lead to intrauterine infections which can be treated if diagnosed promptly. However, there is not a rapid routine screening test with high specificity and sensitivity for the diagnosis of listeriosis during pregnancy. We investigated the presence of different *L.monocytogenes* O antibodies for diagnosis of listeriosis in 275 paired maternal-cord sera using the agglutination test, and aimed to evaluate the correlation between poor pregnancy outcomes, level of *L.monocytogenes* serotype O antibodies and risk factors for listeriosis. Maternal-cord bloods were collected from a total of 275 pregnant women (age range 16-38 years) between April-August 2002 from a State Hospital in Ankara. A total of 550 sera were tested against antigens with the O formulation of serotypes 1/2c, 3b, 4ab, 4c, 4d by tube agglutination method and titers $\geq 1/320$ were considered as positive. Sixty-nine patients with the history of poor pregnancy outcomes were in group I, while 206 patients with no obstetric pathology in previous pregnancies were in group II. *L.monocytogenes* antibodies to one or more serotypes were detected in 21.5% (59/275) of the patients, the rate being 20.3% in group I and 21.8% in group II. No statistically significant difference was detected between the two study groups ($p>0.05$), indicating that this test was not an appropriate marker for the diagnosis of listeriosis during pregnancy. The total rate of positive results in cord sera was 0.7% (2/275) and the positive two sera were from samples in group II. The follow-up of the newborns, including the two cord blood positive ones, revealed no fetomaternal infection. The most frequently detected serotypes were 4ab (40%) and 1/2c (37%). Risk factors such as non-specific febrile illness during pregnancy ($p<0.001$), consumption of ready-made food ($p=0.008$), consumption of raw milk and milk products ($p<0.001$) were found to be related to the presence of $\geq 1/320$ titers of *L.monocytogenes* antibodies. The major limiting factor in this study was the inability to obtain second serum samples from the mothers and newborns following delivery, to confirm the diagnosis by seroconversion. These results emphasize the need for the development of rapid, simple and reliable tests, alternative to culture methods, for the early and proper diagnosis of *Listeria* infections during pregnancy.

Key words: *Listeria monocytogenes* O antibody, pregnancy, agglutination test, risk factors.

GİRİŞ

Doğada yaygın olarak bulunan *Listeria monocytogenes*, anne ve bebeklerde ciddi enfeksiyonlara yol açan gıda kaynaklı bir patojendir. Gebeler ve yenidoğanlar, baskılanmış hücrel immünite ve organizmanın fetoplasental bariyeri geçebilmesi nedeniyle listeriyoza daha duyarlıdır¹. Kırk yaşın altındaki listeriyo olgularının %60'ını gebeler oluşturmaktadır^{1,2}. Gebelikle ilişkili enfeksiyonlar, annede herhangi bir belirti oluşturmazken fetusta yıkıcı etkilere yol açabilir¹. Mortalite oranı da anneler arasında düşük iken fetusta

%40'lara ulaşabilir³. Bu yüksek oran, bebeklerin çoğunun prematüre olması ve/veya doğum sırasında hastalığın sıklıkla ileri evrede görülmesi ile ilişkilidir⁴. Hastalık, gebeler arasında diğer bireylere göre 17 kat daha fazla görülür ve genellikle özgül olmayan febril hastalık (FH) olarak tanımlanan ve düşük, erken doğum, ölü doğum, neonatal sepsis ve menenjitte sonuçlanan plasental-fetal enfeksiyona yol açabilir^{5,6}.

Listeryoz tanısı, atılmış fetal dokudan ya da febril gebelerden alınan kan ve doku örneklerinden kültür yapılmadığı takdirde kolaylıkla gözden kaçırılabilir. Ancak kültür yöntemleri zaman alıcıdır ve her olguda uygulanması mümkün değildir⁷. Enfeksiyon, gebelik sırasında tanımlanabildiğinde tedavisi mümkündür; dolayısıyla erken tanı ve uygun tedavi, fetomaternal enfeksiyonlardan korunmada büyük önem taşımaktadır⁸. Ancak, diğer bazı konjenital enfeksiyonlarda olduğu gibi, gebelik sırasında listeryoz tanısında kullanılabilecek duyarlılığı yüksek rutin bir tarama testi yoktur.

Bu çalışmada, listeryoz tanısı için anne ve kordon serumu örneklerinde farklı *L.monocytogenes* serotip O antikorlarının tüp aglütinasyon yöntemi ile araştırılması ve gebelerde listeryoz için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Nisan-Ağustos 2002 tarihleri arasında Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran toplam 275 gebe (yaş aralığı: 16-38 yıl) dahil edildi. Toplanan anne ve kordon kanlarının serumları ayrılarak kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı. Anne ve kordon serumları doğum sırasında alındığı için daha sonra ikinci bir serum örneğine ulaşamadı. Çalışmaya katılan tüm anneler çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 19-2002/336).

Çalışma grubunda, önceki gebeliklerinde düşük, erken doğum eylemi ve ölü doğum hikayesi olan 69 gebe Grup 1; herhangi bir obstetrik patolojisi olmayan 206 gebe ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Annelerden alınan bilgiler [daha önceki gebelikler, gestasyonel yaş, gebelik sırasında çiğ süt ve süt ürünleri ile hazır gıda tüketimi, hayvan yetiştirme, FH hikayesi ve immün durum (diabetes mellitus, kortikosteroid tedavisi, vb)] ve doğum sırasında yenidoğanla ilgili bilgiler [doğum ağırlığı ve listeriyal feto-maternal enfeksiyon bulgularının varlığı (ateş, sepsis, menenjit, solunum zorluğu, döküntü, pürülan konjunktivit, pnömoni, hiperekstabilite, kusma, kramp, sık nefes alıp verme, şok tablosu, hematolojik anomali, hiper veya hipotermi)] kaydedildi (Tablo I).

Farklı *L.monocytogenes* serotip O antikorları, 275 anne-kordon serum çifti örneğinde tüp aglütinasyon testi ile araştırıldı. Liyofilize *L.monocytogenes* serotip 1/2c, 3b, 4ab, 4c ve 4d standart suşları, H.P.R. Seeliger'den (Würzburg Üniversitesi Hijyen Enstitüsü, Almanya) temin edildi. Antijenler, Osebold ve arkadaşları⁹ ile Larsen ve Jones'un¹⁰ yöntemine göre hazırlandı. Kültürler

Tablo I. Çalışma Grubundaki Gebelerin ve Yenidoğanların Özellikleri

Özellikler	Olgu sayısı (%)
Önceki gebeliklerin hikayesi	
Düşük	43 (15.6)
Erken doğum eylemi	31 (11.2)
Ölü doğum	6 (2.2)
Düşük+erken doğum eylemi	10 (3.6)
Düşük+ölü doğum	1 (0.4)
Çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi	12 (4.4)
Hazır gıda tüketimi	5 (1.8)
Hayvan yetiştirme	—
Özgül olmayan febril hastalık hikayesi*	16 (5.8)
15-20 yaş	51 (19)
21-25 yaş	123 (44)
26-30 yaş	57 (21)
31-35 yaş	35 (13)
≥36 yaş	9 (3)
Gebelik haftası ≥37	237 (86.1)
Gebelik haftası <37	38 (13.8)
Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar	23 (8.3)
Yeterli doğum ağırlıklı yenidoğanlar	252 (91.6)
İmmün süpresyon varlığı	—
Fetomaternal listeryoz bulguları	—

* Bu gebelerin 4'ünde sadece ateş, 5'inde grip benzeri semptomlar, 3'ünde ateş, baş ağrısı, kusma ve diyare, 2'sinde karın veya sırt ağrısı, birinde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve birinde kusma ve diyare hikayesi vardır.

triptoz broth (Difco Laboratories, Detroit, USA) içinde 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra triptoz agar içeren Roux şişelerine aktarıldı ve 37°C'de 48 saat inkübe edildi. Hücreler agar yüzeyinden toplandıktan sonra 100°C'de 1 saat bekletildi. Süspansiyon, PBS (fosfat tamponlu su) ile iki kere yıkanıp 1/20 oranında sulandırıldığında %50-53 optik transmissiyonda okunacak şekilde hazırlandı. Çapraz reaksiyonları ve kontaminasyonları önlemek için %0.1 tripsin solüsyonu (Difco Laboratories, Detroit, USA), 9 kısım hücre süspansiyonuna 1 kısım %0.1 tripsin solüsyonu olacak şekilde eklendi ve 37°C'de 15 dakika bekletildi. Bakteri süspansiyonları PBS tamponu ile tekrar iki kez yıkandı; koruyucu olarak %100'lük mertiolat solüsyonundan 1/10.000 olacak şekilde ilave edilerek 4°C'de saklandı.

Tüp aglütinasyon yöntemi için 56°C'de 30 dakika inaktive edilen hasta serumlarının seri sulandırımları (1/40-1/1280) hazırlandı ve üzerlerine eşit miktarda antijen ilave edildi. 37°C'de 24 saat inkübasyondan sonra aglütinoskopta aglütinasyon titreleri okundu. Listeryoz tanısının duyarlılık ve özgüllüğünü artırmak için ≥1/320 değerler pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme Fisher's exact test ve chi-square testleri ile yapıldı; $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 275 gebenin 59'unda (%21.5), bir veya birden fazla serotipe karşı *L.monocytogenes* antikor pozitifliği ($\geq 1/320$ titre) saptanmıştır. Pozitifliğin grup 1'de %20.3 (14/69), grup 2'de ise %21.8 (45/206) olduğu belirlenmiş ve iki grup arasında antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.79$) (Tablo II).

Tablo II. Çalışma Gruplarında *L.monocytogenes* Aglütinasyon Testi Sonuçları

<i>L.monocytogenes</i> serotip O antikorları	Grup I (%)	Grup II (%)	Toplam (%)
Pozitif	14 (20.3)	45 (21.8)	59 (21.5)
Negatif	55 (79.7)	161 (78.2)	216 (78.5)
Toplam	69 (100)	206 (100)	275 (100)

Grup 1'de yer alan 69 gebenin hiçbirisinin kordon serumunda *L.monocytogenes* antikor pozitifliği saptanmamış, buna karşın grup 2'deki 206 gebeden 2'sinin (%0.9) kordon serumunda pozitiflik belirlenmiştir. Bu örneklerde saptanan pozitiflik serotip 4ab'e karşı olup, bu örneklerin anne serumları da aynı serotipe karşı pozitif bulunmuştur. Tüm gebelerin izlemi sonunda, yenidoğanların hiçbirisinde (kordon serumu pozitif olan 2 bebek de dahil) listeriyal fetomaternal enfeksiyonun belirti ve bulguları görülmemiştir.

L.monocytogenes antikor pozitifliğinin serotiplere göre dağılımı incelendiğinde; en sık rastlanan serotiplerin 4ab ve 1/2c olduğu görülmüştür (Tablo III).

Tablo III. Çalışma Gruplarında *L.monocytogenes* Antikor Pozitifliğinin Serotiplere Göre Dağılımı

Serotip	Grup 1	Grup 2	Toplam
1/2c	6	19	25
3b	—	4	4
4ab	6	21	27
4c	—	—	—
4d	3	8	11
Toplam	15*	52**	67

* Bir gebede 4ab-4d birlikte pozitif olduğundan 14 seropozitif gebe varken pozitif örnek sayısı 15'tir.

** Beş gebede 1/2c-4ab, birer gebede ise 1/2c-4d ve 3b-4ab birlikte pozitif olduğundan 45 seropozitif gebe varken pozitif örnek sayısı 52'dir.

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde, $\geq 1/320$ titrelerde antikor pozitifliği saptanan 59 gebenin %42.3'ünün 21-25 yaş grubunda olduğu, bunu %21.6'lık oranla 26-30 yaş grubunun izlediği belirlenmiştir.

Çalışma grubunda gebelik sırasında özgül olmayan febril hastalık geçirme oranı %5.8 (16/275) olup, bu gebelerin hepsinde *L.monocytogenes* antikorları $\geq 1/320$ titrelerde pozitifdir.

L.monocytogenes seropozitif ve seronegatif gebelerin karşılaştırılması sonunda; gebelik süresince özgül olmayan febril hastalık ve hazır gıda ve/veya çiğ süt/süt ürünleri tüketimi hikayelerinin varlığı, seropozitifliğin ortaya çıkmasında istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV. *L.monocytogenes* Seropozitifliği İçin Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi*

Risk faktörü (n)		Seropozitif gebeler (n=59) (%)	Seronegatif gebeler (n=216) (%)	P değeri
Özgül olmayan febril hastalık hikayesi	Evet (16)	16 (100)	0	<0.001
	Hayır (259)	43 (16.6)	216 (83.4)	
Hazır gıda tüketimi	Evet (5)	4 (80)	1 (20)	0.008
	Hayır (270)	55 (20.4)	215 (79.6)	
Çiğ süt/ süt ürünleri tüketimi	Evet (12)	9 (75)	3 (25)	<0.001
	Hayır (263)	50 (19)	213 (81)	

* Çift serum örneği elde edilemediğinden listeriyoz tanısı doğrulanamamıştır.

TARTIŞMA

Gebelik sırasında herhangi bir dönemde annede ortaya çıkan listeriyoz, düşük, ölü doğum, neonatal veya postnatal enfeksiyonlara neden olabildiği gibi, asemptomatik olarak da seyredabilmektedir^{2,4,7,8,11,12}. Gebelerdeki semptomatik enfeksiyon ise, genellikle özgül olmayan febril hastalık (FH) şeklinde gelişir ve fetus ya da yenidoğan için ciddi sonuçlar doğuran fetoplasental enfeksiyona yol açar¹³. Annede, ateş, üşüme/titrete, yorgunluk, baş, boğaz, kas ve eklem ağrıları ile seyreden, erken doğum eyleminden yaklaşık 2-14 gün önce ortaya çıkan ve kendini sınırlayan bu grip benzeri sendrom, genellikle influenza veya pyelonefrit olarak tanı almaktadır^{11,12,14}. Çalışma grubumuzdaki gebelerin 16'sında (%5.8) FH hikayesi mevcut olup, doğumdan en geç iki hafta önce olmak üzere gebeliğin ikinci yarısında meydana gelmiştir. Semptomatik bu 16 gebenin hepsinde $\geq 1/320$ titrelerde *L.monocytogenes* antikor pozitifliğinin saptanmış olması listeriyoz lehine yorumlanabilse de, ikinci serum örneğinin alınamamış olması nedeniyle kanıtlanamamıştır. Bu olası maternal enfeksiyonun kendiliğinden düzeldiği düşünülmüştür; zira yenidoğanların hiçbirisinde fetomaternal *Listeria* enfeksiyonuna ait belirti ve bulguya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, birinci grupta yer alan ve önceki gebeliklerinde düşük, erken doğum ve ölü doğum hikayesi olan gebeler ile ikinci grupta yer alan ve önceki gebeliklerinde herhangi bir patolojisi olmayan gebelerde saptanan antikor pozitiflik oranları arasında (sırasıyla %20.3 ve %21.8) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Gebelere ait kordon serumlarında ise toplam pozitiflik oranı %0.7 (2/275) olup, bu örneklerin anne serumları da aynı serotip (4ab) için pozitif sonuç vermiştir. Bu bulgu, maternal antikorların fetusa plasental geçişi olarak değerlendirilmiştir. Seropozitif diğer annelerin

kordon serumlarında negatifliğin saptanması da, aglütininlerin daha ziyade IgM izotipinde olması, annedeki IgG düzeyi, erken doğum veya düşük doğum ağırlığı gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir¹⁵⁻¹⁸. Zira pozitif bulunan iki kordon serum örneği de, zamanında doğan ve yeterli doğum ağırlığına sahip olan bebeklere aittir.

Yapılan çalışmalar, dünya çapındaki listeriyoz olgularının %50'den fazlasına serotip 4b'nin neden olduğunu, serotip 1/2'nin ise gıda izolatlarında predominant olduğunu göstermekte ve 4b suşlarının memeli dokusuna serogrup 1/2'den daha fazla adapte olduğunu vurgulamaktadır¹¹. Bizim çalışmamızda, serotip 1/2c, 3b, 4ab, 4c ve 4d antijenleri kullanılmış ve en sık rastlanan serotiplerin 4ab (%40) ve 1/2c (%37) olduğu görülmüştür.

Listeria enfeksiyonu belirgin bir klinik ve laboratuvar bulgusuna sahip olmadığından, kesin tanı zordur ve fetal veya maternal örneklerin (kan, BOS, plasenta, mekonyum, gastrik aspirat, vb) kültürüne dayanır^{4,7,19}. Buna karşın kültür ile sonuç alınıncaya kadar geçen 5-10 günlük süre, fetal enfeksiyon tanısında gecikmeye neden olur^{4,20}. Erken tanı ve etkili antibiyotik tedavisi, enfekte yenidoğanın hayatta kalması açısından çok önemlidir⁴. Doğum eyleminden önce kan kültüründe bakterinin üretilmesi, bebeğin in utero tedavi edilmesine olanak sağlar, ancak bu fırsat çoğunlukla kaçırılmaktadır; zira organizma genellikle kan kültürlerinden zor ve/veya geç izole edilebilir^{12,19}. Bu nedenle çalışmamızda, yüksek titrelerde ($\geq 1/320$) *L.monocytogenes* serotip O antikor varlığının, gebelik sırasında geçirilen listeryoz tanısındaki değerinin araştırılması amaçlanmış, ancak çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmaması, bu yöntemin iyi bir belirleyici olmadığını düşündürmüştür. Bu bulgu, listeriyoz tanısında serolojik testlerin özgüllüklerinin kabul edilebilir olmasına rağmen duyarlılıklarının çok düşük olduğunu ve özellikle perinatal enfeksiyonların tanısında anlamlı olmadığını bildiren araştırmacıların sonuçlarıyla uyumludur^{15,21-24}. Serolojik testlerle ilgili bu olumsuz görüş, *L.monocytogenes*'in major virölans faktörü olan listeriyolizin O'ya karşı oluşan antikorların (anti-LLO) tespit edildiği testlerin kullanıma girmesi ile değişmeye başlamıştır. Berche ve arkadaşları²⁴, *L.monocytogenes* ile enfekte hastaların %36'sında *Listeria* O antikorları saptarken, %93'ünde anti-LLO antikorları saptamışlar ve listeriyozunun serolojik tanısında, özellikle de bakterinin izole edilemediği durumlarda anti-LLO tespitini önermişlerdir.

Çalışmamızda $\geq 1/320$ titrelerde *L.monocytogenes* antikor varlığının saptandığı gebe sayısı az (59/275, %21.5) olmakla beraber, özgül olmayan febril hastalık hikayesi, hazır gıda tüketimi ve çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi ile yüksek titre pozitifliği arasında – beklenildiği gibi - istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo IV). Ancak çalışmanın en önemli sınırlaması, tanının doğrulanmasında serokonversiyonu gösterebilmek için bu gebelerden ikinci bir örneğin alınamamış olmasıdır. Dolayısıyla risk faktörleri, kesin listeryoz enfeksiyonu ile değil, sadece $\geq 1/320$ titre pozitifliği ile ilişkilendirilebilmiştir.

Sonuç olarak, gebelik sırasında oluşan *Listeria* enfeksiyonlarının erken ve doğru tanısı için kültür yöntemine alternatif olabilecek hızlı, kolay uygulanabilir ve güvenilir yöntemlerin geliştirilmesine gereksinim olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lecuit M, Nelson DM, Smith SD, et al. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 6152-7.
2. Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. J Infect Dis 2002; 185: S18-S24.
3. Taege AJ. Listeriosis: recognizing it, treating it, preventing it. Cleve Clin J Med 1999; 66: 375-80.
4. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. Microbiol Rev 1991; 55: 476-511.
5. Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. N Engl J Med 1996; 334: 770-6.
6. Teberg AJ, Yonekura ML, Salminen C, Pavlova Z. Clinical manifestations of epidemic neonatal listeriosis. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 817-20.
7. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. Emerg Infect Dis 2002; 8: 305-10.
8. Naruse K, Yamasaki M, Harada N, Sakamoto Y, Morikawa H. Maternal listeriosis in pregnancy associated with measles virus infection. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30: 117-9.
9. Osebold JW, Aalund D, Chrips CE. Chemical and immunological composition of surface structures of *Listeria monocytogenes*. J Bacteriol 1965; 89: 84-8.
10. Larsen SA, Jones WL. Evaluation and standardization of an agglutination test for human listeriosis. Appl Microbiol 1972; 24: 101-7.
11. Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Merche P, et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 584-640.
12. Schlech WF 3rd. Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis 2000; 31: 770-5.
13. Bakardjiev AI, Stacy BA, Fisher SJ, Portnoy DA. Listeriosis in the pregnant guinea pig: a model of vertical transmission. Infect Immun 2004; 72: 489-97.
14. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 260-9.
15. Hudak AP, Lee SH, Issekutz AC, Bortolussi R. Comparison of three serological methods --enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation, and microagglutination- in the diagnosis of human perinatal *Listeria monocytogenes* infection. Clin Invest Med 1984; 7: 349-54.
16. Okoko JB, Wesumperuma HL, Hart CA. The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in a rural West African population. Trop Med Int Health 2001; 6: 529-34.
17. Ben-Hur H, Gurevich P, Elhayany A, Avinoach I, Schneider DF, Zusman I. Transport of maternal immunoglobulins through the human placental barrier in normal pregnancy and during inflammation. Int J Mol Med 2005; 16: 401-7.
18. Smith AR, Lieberman BA, Allen L, Barson AJ. Listeriosis and pregnancy. Lancet 1983; 2: 1364.
19. Economou M, Karyda S, Kansouzidou A, Kavaliotis J. *Listeria* meningitis in children: report of two cases. Infection 2000; 28: 121-3.
20. Torensma R, Visser MJ, Aarsman CJ, Poppelier MJ, Fluit AC, Verhoef J. Monoclonal antibodies that react with live *Listeria* spp. Appl Environ Microbiol 1993; 59: 2713-6.
21. Gholizadeh Y, Poyart C, Juvin M, et al: Serodiagnosis of listeriosis based upon detection of antibodies against recombinant truncated forms of listeriolysin O. J Clin Microbiol 1996; 34: 1391-5.
22. Issekutz TB, Evans J, Bortolussi R. The immune response of human neonates to *Listeria monocytogenes* infection. Clin Invest Med 1984; 7: 281-6.
23. Pujol, Vidal A, Joven J. The seroprevalence of *Listeria* infections without clinical sign in a population of pregnant women from the Reus area. Rev Clin Esp 1990; 187: 175-7.
24. Berche P, Reich KA, Bonnichon M, et al. Detection of anti-listeriolysin O for serodiagnosis of human listeriosis. Lancet 1990; 335: 624-7.