

Listeria monocytogenes Serotip 1/2b'ye Bağlı Neonatal Menenjit Olgusu*

A Case of Neonatal Meningitis due to *Listeria monocytogenes* Serotype 1/2b

Şerife Suna OĞUZ¹, Avidan KIZILELMA¹, Ömer ERDEVE¹, Sema ZERGEROĞLU², Sibel SAYGAN³, Selçuk KILIÇ⁴, Uğur DILMEN¹

¹ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara.

¹ Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Clinic of Neonatology, Ankara, Turkey.

² Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara.

² Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey.

³ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

³ Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital, Department of Microbiology, Ankara, Turkey.

⁴ Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Bakteriyel Zoonozlar Araştırma ve Referans Laboratuvarı, Ankara.

⁴ Refik Saydam National Public Health Agency, Department of Communicable Diseases Research, Bacterial Zoonoses Reference and Research Laboratory, Ankara, Turkey.

* Zekai Tahir Burak Geleneksel Jinekopatoloji Kongresi (17-20 Haziran 2010, Kıbrıs)'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 27.12.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.03.2011

ÖZET

Listeria monocytogenes, genel toplumda nadir hastalık sebebi olmasına rağmen, gebelerde, yenidoğanlarda, yaşlılarda ve immün sistemi baskılanmış bireylerde önemli bir patojendir. Neonatal listeriyozis, enfeksiyon bulgularının başlangıç zamanına göre erken (< 5 gün) ve geç (≥ 5 gün) tip olarak sınıflandırılmaktadır. Erken neonatal listeriyoziste serotip 1a ve 1b, geç neonatal formda ise serotip 4a sık rastlanılan serotiplerdir. Bu raporda, 29 yaşındaki bir annenin 36 haftalık gebeliğinden doğan kız bebekte gelişen neonatal *L.monocytogenes* menenjiti olgusu sunulmaktadır. Bebek, düşük doğum ağırlığı (1740 g) ve prematürite nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış, postnatal 11. gün genel durumunda bozukluk (beslenme güçlüğü, takipne, yüksek ateş ve fontanel bombelik) ortaya çıkmıştır. Alınan kan ve BOS örneklerinin kültürü için otomatize kan kültür sistemi (BACTEC 9240, Becton-Dickinson, ABD) kullanılmış; BOS kültüründe dördüncü gün katalaz pozitif, oksidaz negatif bakteri üremesi ve Gram boyamada gram-pozitif basil varlığı tespit edilmiştir. İzolat otomatize tanımlama ve an-

İletişim (Correspondence): Dr. Şerife Suna Oğuz, Beyköy Sitesi, 183. Sokak, No: 40, Beysukent, Çankaya 06520 Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 505 833 8641, **E-posta (E-mail):** serifesuna@gmail.com

tibiyoqram sisteminde (VITEC 2, bioMérieux, Fransa) *L. monocytogenes* olarak tanımlanmış ve çalışılan tüm antibiyotiklere (eritromisin, gentamisin, penisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, vankomisin, teikoplanin) duyarlı bulunmuştur. Buna göre ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (vankomisin, meropenem), ampisilin ve gentamisine değiştirilmiş ve klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınmıştır. Özgül antiserumlar ile yapılan lam aglütinasyon testinde izolat, serotip 1/2b olarak tiplendirilmiştir. Kaynak tespitine yönelik çalışmalarda, maternal enfeksiyon ya da çevresel bulaşı gösteren bulgulara rastlanmamıştır. Ulaşılabildiği kadariyla Türkiye'den bildirilen neonatal *Listeria* menenjit olgusu bulunmamaktadır. Bu olgu, ülkemizden bildirilen ilk neonatal *Listeria* menenjit olgusu olması ve septan *L.monocytogenes* serotipinin (1/2b) geç başlangıçlı neonatal listerioziste nadir görülen patojen olması nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Listeria monocytogenes*; yenidoğan; menenjit; Türkiye.

ABSTRACT

Listeria monocytogenes, although an uncommon cause of illness in the general population, is an important pathogen in pregnant, neonates, elderly and immunocompromised patients. Neonatal listeriosis is classified as early (< 5 days) and late (≥ 5 days) according to the onset of the symptoms and findings of the infection. The most encountered serotypes in early neonatal listeriosis are 1a and 1b, while serotype 4a is more prevalent in the late form. In this report, a neonatal *L.monocytogenes* meningitis case developed in a female infant born after 36 weeks of gestation from a 29 years old mother, was presented. The newborn was hospitalized in intensive care unit because of low birth weight (1740 g) and prematurity. Due to the worsening of her general condition (feedings difficulty, tachypnea, high fever and bulging fontanel) on the 11th day, blood and cerebrospinal fluid (CSF) cultures were done. CSF culture yielded catalase positive, oxidase negative, gram-positive bacilli on the 4th day of cultivation. The isolate was identified as *Listeria monocytogenes* and found susceptible to all tested antibiotics (erythromycin, gentamicin, penicillin, trimethoprim-sulphamethoxazole, vancomycin, teicoplanin) by automated identification and antibiogram system (VITEC 2, bioMérieux, France). The empirical treatment initiated with vancomycin and meropenem was changed to ampicillin and gentamicin and clinical and microbiological response was obtained. The isolate was serotyped as type 1/2b. No data related to maternal infection or environmental contamination were obtained from the studies investigating the origin of infection. There have been no reported cases of neonatal *Listeria* meningitis from Turkey in the available literature. This was the first case of neonatal *Listeria* meningitis in our country and it was presented to draw attention to *L.monocytogenes* serotype 1/2b which was a rare cause of late onset neonatal listeriosis.

Key words: *Listeria monocytogenes*; neonate; meningitis; Turkey.

GİRİŞ

Listeria monocytogenes, aerop ve fakültatif anaerob, sporsuz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, 0.5-2 µm büyüklüğünde gram-pozitif bir basildir¹. *Listeria* türlerinin üremesi için optimum ısı 30-37°C olmakla birlikte, *L.monocytogenes* 4-10°C'de diğer bakterilerden daha iyi ürer. *Listeria* cinsi içinde günümüze kadar yedi tür tanımlanmıştır; ancak insanda patojen olan tür *L.monocytogenes*'tir. *Listeria* cinsine bağlı türler somatik (O) ve flajeller (H) antijenlerine göre serotiplere (1/2a,1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4bX, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e, 7) ayrılmışlardır². Enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 4b, 1/2a, 1/2b'dir. Oluşturdukları enfeksiyonlar, bakterinin virülansının yanı sıra, konağın hücrel bağışık yanıt

düzeyi ile de yakından ilişkilidir^{1,3}. Bu mikroorganizma, sıklıkla sağlıklı ya da uygun olmayan koşullarda hazırlanan yüksek riskli gıda maddelerinin tüketilmesi ile bulaşmaktadır³. *Listeria* enfeksiyonları göreceli olarak nadir görülmesine rağmen olguların yaklaşık %35-50'si gebe kadınlar veya onların bebeklerinden oluşmaktadır⁴⁻⁶. *L.monocytogenes*'e bağlı maternal enfeksiyon, koriyoamniyonit, prematüre doğum, fetal kayıplar ve ölü doğumlara neden olabilmektedir.

Plasenta yoluyla ya da doğum sırasında vajinal kanaldan alınan basil, bebekte yüksek morbidite ve mortaliteye (yaklaşık %30) sahip neonatal listeriozis enfeksiyonuna da yol açmaktadır^{4,7}. Neonatal listeriozise ait klinik bulgular, enfeksiyonun bulaş yolu ve zamanına bağlıdır. Bulguların ortaya çıkış zamanına göre enfeksiyon, erken (< 5 gün) ve geç (≥ 5 gün) başlangıçlı olmak üzere sınıflandırılmaktadır⁸. Sıklıkla erken başlangıçlı neonatal listerioziste sepsis veya menenjit, geç başlangıçlı neonatal listerioziste ise pürülan menenjit ön plandadır. Ayrıca her iki tabloda da etken olan *L.monocytogenes* serotipleri farklıdır.

Türkiye'den bildirilen neonatal *Listeria* menenjiti olgusu, ulaşabildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu olgu, Türkiye'den bildirilen ilk neonatal *Listeria* menenjit olgusu olması ve saptanan *L.monocytogenes* serotipinin (Tip 1/2b'nin) geç başlangıçlı neonatal listerioziste nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşındaki annenin birinci gebeliğinden, son âdet tarihine göre 36 hafta 3 günlük, sezaryen doğum ile, 1740 g ağırlığında doğan kız bebek, sınırdan prematürite, düşük doğum ağırlığı tanıları ile yenidoğan servisine yatırıldı. Annenin antenatal izleminde, glukoz tolerans testinin anormal olduğu, ikili-üçlü testinde risk artışı nedeniyle yapılan amniyosentezin ise normal karyotip olarak raporlandığı, herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve erken membran rüptürünün olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayene bulguları normaldi. Hipoglisemisi nedeni ile glukoz infüzyonu başlandı. Kranial ultrasonografisi (USG) normal olarak değerlendirildi. Ancak postnatal 11. gününde, beslenme güçlüğü, takipne (> 60/dakika), yüksek ateş ve fontanel bombeliği saptanması üzerine hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) Thoma lamında direkt incelenmesinde 1200/mm³ polimorfonükleer hücre, BOS biyokimyasında protein yüksekliği (168 mg/dl) ve glukoz (42 mg/dl) düzeyi düşüklüğü saptandı. BOS'un Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. Hastanın kan, BOS ve idrar örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarında üreme açısından değerlendirildi. Kan ve BOS kültürleri için otomatize kan kültür sistemi (BACTEC 9240, Becton-Dickinson, ABD) kullanıldı. Geç başlangıçlı neonatal sepsis ve menenjit tanıları ile geniş spektrumda antibiyotik tedavisi (vankomisin, meropenem) uygun dozda başlandı. Tanıdan 48 saat sonra tekrarlanan kranial USG'de sol lateral ventrikül içinde ekojenik odaklar ve septalar tespit edildi. İzlemde konvülsiyonları gözlemlenen hastaya antikonvülzan tedavi ilave edildi. Lomber ponksiyon tekrarlandı. BACTEC otomatize sistem pediatrik kan şişesine ekilen ve BACTEC 9240 sisteminde inkübe edilen ilk BOS örneğinden ilk dördüncü gün pozitif sinyali alınması üzerine önce Gram boyama, ardından ise %5 koyun kanlı agar, Eozin Metilen Blue agar ve çikolata

agar besiyerlerine ekim yapıldı. Pozitif sinyal vermiş kan kültür şişesindeki BOS örneğinden yapılan Gram boyamada gram-pozitif basiller görüldü. Yirmi dört saatlik inkübasyonun ardından yapılan mikrobiyolojik değerlendirmede koyun kanlı agar besiyerinde yarı saydam, beta-hemoliz yapmış koloniler gözlemlendi. Bakteri, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketli ve Gram boyamada gram-pozitif basil olarak değerlendirildi. *Staphylococcus aureus* suşu ile yapılan CAMP testinde pozitiflik saptanması üzerine *Listeria* spp. olabileceği şüphesiyle mikroorganizma tam otomatize tanımlama ve antibiyogram sisteminde (VITEC 2 bioMérieux, Fransa) tiplendirildi. Sistemde *L.monocytogenes* olarak tanımlanan mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık testleri, otomatize sistemde ve "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre eritromisin, gentamisin, penisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, vankomisin ve teikoplanin diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı. Suş ilaçların tümüne duyarlı bulundu. Mikroorganizma doğrulanması ve serotiplendirme için örnek ayrıca Refik Saydam Hıfızssihha Merkezi Parazitoloji Laboratuvarına gönderildi. *Listeria* serotiplendirmesi için özgül antiserum ile lam aglütinasyon testi kullanılarak etken serotip Tip 1/2b olarak doğrulandı. Tedavi ise ampisilin ve gentamisin olarak değiştirildi. Kaynak tespitine yönelik sürveyans kültürleri (anne kan, serviks, idrar, anne sütü, parenteral solüsyon) alındı ve anne serumunda *Listeria* antikorları araştırıldı. Ancak tüm testlerden negatif sonuç alındı. Plasenta patolojisinde ise inflamasyon bulguları ve nekrotik alanlar tespit edildi. Kontrol BOS kültürlerinde üremenin olmaması üzerine gentamisin tedavisi 21, ampisilin tedavisi 27. günde kesildi. Hastanın 45. gününde tekrarlanan kraniyal bilgisayarlı tomografi incelemesinde 3. ventrikül ve her iki lateral ventrikülde hidrosefali dilatasyon olduğu, apse bulunmadığı rapor edildi. Baş çevresi izleminde hızlı artış olmayan yenidoğan hasta, pediatrik nöroloji ve nöroşürji polikliniklerinde takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

L.monocytogenes, mononükleer fagositer hücrelerde yaşayabilen hücre içi bir mikroorganizmadır. Hücreye direkt invazyon ve hücreden hücreye yayılım gösterir. Gebelerde enfeksiyonlara karşı direnç azalmakta, hücresel immünitede baskılanma, humoral immüniteye eğilim artmaktadır^{3,9}. Bu sebeple gebelerde *Listeria* enfeksiyonu için yaklaşık 17-20 kat fazla risk söz konusudur^{1,3}. Ancak listeriozisli yetişkinlerin %30'u ve yenidoğanların %54'ünde enfeksiyona eğilim yaratacak herhangi bir tıbbi neden bulunmamaktadır⁶. Nitekim sunulan bu olguda da prematüre doğum dışında risk faktörü saptanmamıştır. *L.monocytogenes* menenjit, meningoensefalit, bakteriyemi ve beyin apsesine neden olmaktadır⁴. Yenidoğan döneminde kültür pozitif menenjitli olguların %29'unda *L.monocytogenes* saptanmıştır⁷. Tanı, bakterinin kültürde üretilmesi ile konulmaktadır. Kan kültürlerinde üreme daha sık tespit edilebilirken (%75), BOS kültürlerinde üreme oranları daha düşük (%40) bildirilmektedir^{1,2}. Yenidoğan dönemindeki *Listeria* enfeksiyonları sepsis, solunum yetmezliği, pnömoni, daha nadiren menenjit ve miyokardit şeklinde, ortalama 1.5 günde ortaya çıkmaktadır. Erken tip enfeksiyonlarda en sık serotip 1a ve 1b'ye rastlanırken; doğumdan ortalama 14.3 gün sonra sıklıkla menenjit şeklinde ortaya çıkan geç tip enfeksiyonlarda etken daha ziyade serotip 4b'dir⁷. Bununla birlikte, yenidoğan dönemi dışındaki *Listeria* enfeksiyonlarının çoğundan 4b, 1/2a ve 1/2b tipleri so-

rumludur ve bu olguların %15'inde altta yatan ve riski artıran bir sağlık sorunun (immünsüpresif ilaç kullanımı, hematolojik malignite) olduğu gösterilmiştir¹⁰. *Listeria* menenjitinde, BOS'un direkt mikroskopisinde Gram boyamada mikroorganizma saptanma sıklığı bir çalışmada %10 olarak bildirilmiştir¹¹. Neonatal *Listeria* menenjitinde mortalite oranı %17 iken, özellikle olgumuzda olduğu gibi geç neonatal listerioziste %30'a kadar yükselmektedir^{9,11}. Tedavide, ampicilin veya penisilin G ile aminoglikozidin birlikte 21 gün süre ile kullanımı önerilmektedir⁷.

Ülkemizden yayınlanan çocuk olgu sayısı oldukça az olup, 9 ve 6 yaşında herhangi bir riski bulunmayan iki hastada ve iki yaşında hematolojik malignansi nedeniyle tedavi alan hasta dışında etkenin *L.monocytogenes* olarak bildirildiği olgu bulunmamaktadır¹²⁻¹⁴. Bu olgunun ülkemizden bildirilen ulaşılabildiği kadarıyla ilk neonatal *L.monocytogenes* menenjit olgusu olması ve literatürde yenidoğan döneminde nadir rastlanılan Tip 1/2b serotipinin etken olarak gösterilmesi açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bille J, Rocourt J, Swaminathan B. *Listeria* and *Erysipelothrix*, pp: 461-71. In: Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.
2. Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis 1997; 24(1): 1-11.
3. Jackson KA, Iwamoto M, Swerdlow D. Pregnancy-associated listeriosis. Epidemiol Infect 2010; 138: 1503-9.
4. Baltimore RS. *Listeria monocytogenes*, pp: 890-2. In: Feigin RD, Cherry JD (eds), Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2000, 17th ed. WB Saunders Company, Philadelphia.
5. Vasilev V, Japheth R, Adorn N, et al. Survey of laboratory-confirmed isolates of invasive listeriosis in Israel, 1997-2007. Epidemiol Infect 2009; 137(4): 577-80.
6. Tappero JW, Schuchat A, Deaver KA, et al. Reduction in the incidence of human listeriosis in United States. JAMA 1995; 273(14): 1118.
7. Posfay-Barbe KM, Wald ER. Listeriosis. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14(4): 228-33.
8. Lalloo UG, Coovadia YM, Adhikari M, Poyiadji O. *Listeria monocytogenes* meningitis at King Edward VIII Hospital, Durban. A 10-year experience, 1981-1990. S Afr J Med 1992; 81(4): 187-9.
9. Tim MN, Jackson MA, Shannon K, Cohen B, Mc-Cracken GH Jr. Neo-natal infection due to *Listeria monocytogenes*. Pediatr Infect Dis 1984; 3(3): 213-7.
10. Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, et al. Invasive *Listeria monocytogenes* infections in the Netherlands, 1995-2003. J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(7): 433-42.
11. Crouzet-Ozenda L, Haas H, Bingen E, Lécuyer A, Levy C, Cohen R. *Listeria monocytogenes* meningitis in children in France. Arch Pediatr 2008; 15(3): 158-60.
12. Çelebi S, Hacimustafaoğlu M. Altı yaşındaki çocukta *Listeria* menenjit. ANKEM 2004; 18(3): 166-7.
13. Eminoglu FT, Kucukkoncar A, Yılmaz FB, Aktas A, Hasanoglu A. *Listeria* meningitis in nine years old girl patient: case report. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008; 17(3): 183-5.
14. Serter D, Buke AC, Yuksel E, Ertem Ekin, Tombuloglu M. Fludarabin ile ilişkili bir *Listeria monocytogenes* menenjit olgusu. Klimik Dergisi 1998; 11(2): 70-1.