

## ***Streptococcus pneumoniae* Serotip 7F'ye Bağlı Erken Neonatal Sepsis Olgusu**

### **An Early Neonatal Sepsis Case Due to *Streptococcus pneumoniae* Serotype 7F**

Serdar ALAN<sup>1</sup>, Duran YILDIZ<sup>1</sup>, Ömer ERDEVE<sup>1</sup>, Begüm ATASAY<sup>1</sup>, Selin NAR OTGUN<sup>2</sup>, Erdal İNCE<sup>3</sup>, Saadet ARSAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara.

<sup>1</sup> Ankara University Faculty of Medicine, Cebeci Hospital, Department of Pediatrics, Neonatology Unit, Ankara, Turkey.

<sup>2</sup> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara.

<sup>2</sup> Public Health Agency of Turkey, Department of Microbiology Reference Laboratories, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

<sup>3</sup> Ankara University Faculty of Medicine, Cebeci Hospital, Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Disease Unit, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 15.06.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.09.2012

#### **ÖZET**

Yenidoğanlarda *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları göreceli olarak nadir görülse de ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. *S.pneumoniae*'nin 90'ın üstünde serotipi olmakla birlikte, bazı serotipler daha sık invazif hastalık oluşturmaktadır. Sık hastalık nedeni olan serotiplere karşı polisakkarit ve konjuge aşılarda geliştirilmiştir. Bugüne kadar yenidoğan döneminde değişik pnömokok serotiplerinin neden olduğu invazif hastalıklar tanımlanmıştır. Bu raporda, daha önce yenidoğan dönemi invazif pnömokokal hastalıklarında gösterilmemiş bir serotip olan 7F'ye bağlı gelişen bir erken neonatal sepsis olgusu sunulmaktadır. Otuz bir yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, 39 haftalık, vajinal yolla, 3180 g, 9/10 APGAR ile doğan bebek, postnatal 10. saatinde huzursuzluk, emmede azalma ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Düşük tansiyon, hipotermi ve taşikardi olan olgu, belirgin hipoksi nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanmış ve sıvı tedavisi ile birlikte ampirik olarak penisilin-G ve netilmisin tedavisi başlanmıştır. Bebeğe daha sonra ağır metabolik asidoz gelişmiş, anemi, lökositoz ve yüksek CRP değerleri tespit edilmiştir. Bebeğin BOS kültüründe üreme olmamış, kan kültüründe ise *S.pneumoniae* üretilmiştir. İzolat kapsül şişme deneyi ile serotip 7F olarak tanımlanmıştır. Odak belirleme amaçlı, doğum sonrası anneden alınan vajen kültüründe patojen etken saptanmamıştır. Uygulanan destek ve antibiyotik tedavisi ile olgu, yaşamının ikinci gününden sonra düzelmeye başlamıştır. İzolatın

**İletişim (Correspondence):** Uzm. Dr. Serdar Alan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı, Dikimevi, 06590 Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 595 6599, **E-posta (E-mail):** alanserdar@gmail.com

penisiline duyarlı olduğunun belirlenmesiyle tedaviye penisilin G ve netilmisin ile 14 gün devam edilen olgu, sağlıklı olarak taburcu edilmiştir. Bu olgu sunumu ile *S.pneumoniae* serotip 7F'nin sadece çocukluk çağında değil, yenidoğan döneminde de invazif pnömokokal hastalığa yol açabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Yenidoğan; erken neonatal sepsis; *Streptococcus pneumoniae*; serotip 7F.

## ABSTRACT

*Streptococcus pneumoniae* infections which are relatively unusual in the neonates, are associated with substantial morbidity and mortality. Although *S.pneumoniae* has more than 90 serotypes, invasive disease is more common with certain serotypes. Pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines are developed against the serotypes that cause invasive disease. Until now invasive pneumococcal diseases have been defined due to various serotypes in the neonatal period. Here we present a neonate with an invasive pneumococcal disease due to *S.pneumoniae* serotype 7F which has not yet been reported in the literature. A 3180 g infant was born to a healthy 31 year old primigravida by normal vaginal delivery at 39 weeks gestation. Since the infant developed uneasiness, decreased sucking reflex and respiratory difficulty at postnatal 10<sup>th</sup> hour, he was admitted to the neonatal intensive care unit. Upon admission to intensive care unit mechanical ventilation, fluid replacement and empirical penicillin G and netilmycin had been initiated since the patient had hypotension, hypothermia and tachycardia. The infant later developed severe metabolic acidosis and had anemia, leukocytosis and high CRP values. CSF culture revealed no bacterial growth, however, *S.pneumoniae* was grown in the blood culture. The isolate was identified as serotype 7F by capsule swelling reaction. The vaginal specimen taken from the mother for the determination of the infectious foci revealed no pathogen growth. The patient's general condition improved after the second day of supportive treatment and antibiotherapy. Since the isolate was penicillin susceptible, the treatment continued with penicillin G and netilmycin for 14 days and the case was discharged with cure. This case was presented to emphasize that *S.pneumoniae* serotype 7F might lead to invasive disease not only during childhood but also during early neonatal period.

**Key words:** Newborn; early neonatal sepsis; *Streptococcus pneumoniae*; serotype 7F.

## GİRİŞ

Yenidoğanlarda *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu göreceli olarak nadir görülse de ciddi bir mortalite ve morbidite nedenidir. Konjuge pnömokok aşılarının 2000'li yıllardan sonra kullanılmaya başlanmasıyla çocukluk çağı invazif pnömokokal hastalıklarında belirgin azalma olmasına rağmen bu aşılardan yenidoğan dönemine etkisi bilinmemektedir<sup>1</sup>. *S.pneumoniae* yenidoğanlarda bakteriyemi, sepsis, pnömoni, menenjit ve septik artrit gibi ciddi ve mortalitesi yüksek invazif hastalıklara yol açabilmektedir<sup>2</sup>. Sepsis sıklıkla septik şok kliniği ile başladığından erken başlangıçlı grup B streptokok (GBS) enfeksiyonunu taklit edebilmektedir<sup>1</sup>.

Bu yazıda, yenidoğan döneminde çok nadir görülen *S.pneumoniae* sepsisi nedeniyle takip edilen bir olgu sunulmuş ve yenidoğan döneminde *S.pneumoniae* enfeksiyonlarının etiyolojik alt tipleri, kliniği ve tedavisi literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir. Ayrıca günümüzde *S.pneumoniae* enfeksiyonlarını önlemeye yönelik geliştirilen aşılardan yenidoğan dönemi invazif pnömokok hastalığına etkisi tartışılmıştır. İngilizce literatür tarandığında, ulaşılabildiği kadarıyla, yenidoğanın erken sepsisinde *S.pneumoniae* serotip 7F'nin neden olduğu başka bir olguya rastlanmamıştır.

## OLGU SUNUMU

Hastamız 31 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, ilk yaşayan, 39 haftalık, vajinal yolla, 3180 g, 9/10 APGAR ile doğdu. Prenatal takibinde, son iki gündür olan berrak az miktarda vajinal akıntı dışında annede enfeksiyona ait gösterge yoktu. Doğum sonrası fizik muayenesi normal olan hasta postnatal 10. saatinde huzursuzluk ve emmede azalma, ardından hafif inleme ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yatışta, genel durumu kötü, cilt rengi kirli ve sarı, solunumu derin ve iç çeker tarzda idi. Vücut sıcaklığının hipotermik (34°C), periferik nabızlarının filiform ve taşikardik (168/dakika) olduğu saptandı. Hastanın iç çeker tarzda solunumu ve belirgin hipoksisi (sPO<sub>2</sub>: %48) olması nedeniyle mekanik ventilatöre bağlandı. Kapiller geri dolun zamanı 3 saniyeden uzun, ekstremiteler soğuk ve soluk, tansiyon düşük olduğundan serum fizyolojik 10 ml/kg ve ampirik penisilin G ve netilmisin tedavileri başlandı. Hastada sıvı yüklenmesine rağmen devam eden dolaşım bozukluğu ve hipotansiyona yönelik olarak dopamin (10 mcg/kg/dk) ve dobutamin (6 mcg/kg/dk) başlandı. Kan gazı incelemesinde ağır metabolik asidoz (pH: 7.08, pCO<sub>2</sub>: 15.5, HCO<sub>3</sub>: 7.1, BE: -24), tam kan sayımı ve periferik kan yaymasında anemi (hemoglobin: 11.6 g/dl) ve sola kayma (beyaz küre: 13100/mm<sup>3</sup>, immatür/total nötrofil: 0.5) ve yüksek C-reaktif protein düzeyi (41.6 g/L) saptandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde hücre görülmedi; BOS kültüründe üremesi olmadı. Hastaya NaHCO<sub>3</sub> ve eritrosit süspansiyonu verildi. Yaşamının ikinci gününden sonra asidozu düzeldi, mekanik ventilatörden ayrıldı, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi aldı. Başvuruda alınan kan kültüründe *S.pneumoniae* üretilti. Kültür klasik yöntemlerle yapıldı; izolat, kanlı agardaki koloni morfolojisi, optokine duyarlılık ve safrada erime özellikleriyle tür düzeyinde tanımlandı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Solunum Yolu Patojenleri Referans Laboratuvarları'nda yapılan kapsül şişme deneyi ile serotip analizinde üretilen suşun 7F olduğu gösterildi. Antibiyotik duyarlılık testi CLSI kriterlerine göre disk difüzyon metodu ile yapıldı. İzolatın penisiline duyarlı bulunması üzerine tedaviye penisilin G ve netilmisin ile devam edildi. Odak belirleme amaçlı, doğum sonrası anneden alınan vajen kültüründe normal flora üretilti. Solunum destek tedavisi 7. gün, antibiyotik tedavisi 14. gün kesilen olgumuz sağlıklı olarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, erken neonatal sepsis ve geç neonatal sepsis olmak üzere ikiye ayrılır. Erken neonatal sepsislerin %85'i ilk 24 saatte ortaya çıkarken, geç neonatal sepsisler yaşamın 3-4. gününden sonra görülür. Erken neonatal sepsis etkenleri sıklık sırasına göre GBS, *Escherichia coli*, koagülaz-negatif stafilkoklar (KNS), *Haemophilus influenzae* ve *Listeria monocytogenes*'dir<sup>3</sup>. Ancak toplumsal ve bölgesel farklılıklar olabilmektedir. Örneğin Kanada'da term bebeklerde en sık KNS (2.4/1000) ve GBS (1.9/1000) görülmekte iken Pakistan'da en sık erken neonatal sepsis patojenleri *Klebsiella*, *E.coli* ve *Staphylococcus aureus*'dur<sup>4,5</sup>. Yenidoğan sepsisi ve menenjitinde %1-11 olguda *S.pneumoniae* etken olarak rapor edilmiştir<sup>1</sup>.

Yenidoğanlarda *S.pneumoniae* enfeksiyonunun en sık klinik bulgusu bakteriyemi ile birlikte pnömonidir. Buna karşın, izole bakteriyemi, menenjit ve otitis media da görülebilir<sup>1</sup>. Yenidoğan döneminde görülen *S.pneumoniae* enfeksiyonları çoğunlukla erken neonatal sepsis şeklindedir<sup>6,7</sup>. Buna karşın, 29 hasta ile literatürdeki en geniş yenidoğan serisine sahip Hoffman ve arkadaşlarının<sup>1</sup> çalışmasında, olguların yalnızca %6.8'i ilk 48 saat içinde ve çoğunluğu yaşamın ilk haftasından sonra başvurmuşlardır. GBS'ye bağlı yenidoğan enfeksiyonuna benzer şekilde invazif pnömokokal hastalıklarda da akut solunum yetmezliği, siyanoz, şok, ateş, irritabilite, lökopeni ve hızlı kötüleşme gibi klinik ve laboratuvar bulguları gözlenmektedir<sup>8</sup>. Ancak yenidoğan dönemi için invazif pnömokokal hastalıkların kendine özgü klinik özellikleri yoktur. Bu nedenle kültür ile etken mikroorganizma saptanıncaya kadar rutin erken neonatal sepsis tedavi protokolü uygulanır. *S.pneumoniae* tanısı kesinleştikten sonra da bakterinin antibiyotik direnç özelliğine göre tedavi değiştirilebilir. Geç neonatal *S.pneumoniae* enfeksiyonu ile başvuranlarda sepsis, bakteriyemi, menenjit ve pnömoni gibi invazif hastalıklar görülebildiği gibi, perforasyonlu bilateral otitis media da sıklıkla<sup>1</sup>. Yenidoğan döneminde invazif pnömokokal hastalıklarda mortalite oranı %14-60 arasında değişmektedir ve bu çalışmalarda mortalitenin yıllar içinde azaldığı dikkati çekmektedir<sup>1,6,9</sup>. Yine nörolojik sekel gibi ciddi morbiditelerin de %13 oranında görüldüğü bildirilmiştir<sup>10</sup>. Bizim olgumuz yaşamın ilk günü içinde erken neonatal sepsis ve septik şok kliniği ile kendini göstermiş, ancak uygun ampirik tedavi ve duyarlı bir suş olması nedeniyle 24 saat sonra düzelmeye başlamış ve 14 gün sonra taburcu edilmiştir.

*S.pneumoniae* kadın genital yollarının normal flora üyesi değildir ve puerperal enfeksiyon oranı çok düşüktür; ancak bazı çalışmalar %0.03 oranında genital kolonizasyon olduğunu bildirmektedir<sup>1,2,11</sup>. Eğer rahim içi araç kullanımı, geçirilmiş pnömoni ve yeni doğum yapma gibi predispozan faktörler varsa pelvik enfeksiyon ve ciddi yenidoğan enfeksiyonu riski artmaktadır. Kadınların genital yollarında GBS kolonizasyonu *S.pneumoniae*'ya göre daha sık olmasına karşın bebekte invazif hastalık oluşturma insidansı göreceği olarak daha düşüktür<sup>11</sup>. Yenidoğanların *S.pneumoniae* ile kolonizasyonu, maternal bakteriyemi sonucu transplasental, kolonize olmuş maternal genital yoldan doğum sırasında ve doğum sonrası solunum yolu ile olabilir<sup>12</sup>. En sık bulaşma yolunun annenin genital yolu oluşu ve yüksek invazyon oranı nedeniyle annede kolonizasyon saptanırsa asemptomatik olsa dahi intrapartum profilaktik tedavi önerilmektedir<sup>1,6</sup>. Neonatal pnömokok enfeksiyonları için erken membran rüptürü, lökopeni ve prematürite gibi risk faktörleri belirtilmiştir<sup>11,12</sup>. Ancak Gomez ve arkadaşları<sup>6</sup>, düşük doğum ağırlığı, gebelik haftası ve erken membran rüptürünün pnömokok enfeksiyonu için riski artırmadığını belirtmişlerdir. McDonald ve arkadaşları<sup>13</sup>, gebelerin 23 valanlı polisakkarit aşısı ile aşılanmalarının perinatal bulaşı engelleyeceğini düşündüklerini belirtmişlerdir. Ancak gebelerin rutin pnömokok aşısı ile immünizasyonunun perinatal bulaşı engelleyeceğine dair henüz yeterli veri yoktur. Bizim sunduğumuz olgunun annesinde aşılama öyküsü bulunmamaktadır ve yukarıda tanımlanan risk faktörleri mevcut değildir.

*S.pneumoniae* kapsüler polisakkarit bileşimine göre, son dönemde tanımlanan 6C ve 6D dahil, 93 serotipe ayrılmaktadır<sup>14</sup>. Morbidite ve mortalitesi çok yüksek olan bu etke-

ni önlemek için aşı çalışmaları yapılmış ve konjuge pnömokok aşısı ilk kez 2000 yılında rutin uygulamaya sokulmuştur. Aşı uygulamaları ile 1 yaş altı invazif pnömokokal hastalık görülme oranı 50-100/100.000'den 9/100.000'e azalmıştır. Ancak aşılardan yenidoğan döneminde görülen invazif pnömokokal hastalığa karşı etkisi bilinmemektedir<sup>15</sup>.

Literatürdeki çalışma ve olgu sunumlarında, yenidoğanda invazif pnömokokal hastalığa yol açan serotiplerin 3, 5, 8, 9V, 11, 11A, 12, 18, 18C, 19A, 19F ve 23F olduğu ifade edilmiştir<sup>1,2,7,13</sup>. Türkiye'den yenidoğan döneminde *S.pneumoniae* sepsisi tanısı alan bir olgu tanımlanmış, ancak serotip belirtilmemiştir<sup>16</sup>. Bizim olgumuzda, bildirilen diğer tüm olgulardan farklı olarak kan kültüründe *S.pneumoniae* serotip 7F saptanmıştır. Konjuge pnömokok aşılama öncesi çocukluk dönemi invazif pnömokok enfeksiyonu serotip dağılımının ve antibiyotik direncinin araştırıldığı, altı büyük üniversite hastanesinin katıldığı, invazif pnömokokal hastalığı olan 93 çocuk olgunun değerlendirildiği ve bu konuda ülkemizdeki en geniş araştırma olan Yalçın ve arkadaşlarının<sup>17</sup> çalışmasında, ikisi pnömoni ve biri menenjit olmak üzere toplam üç çocuk hastada 7F serotipi belirlenmiştir. Sonuç olarak, invazif pnömokokal hastalığa neden olan serotipler toplumsal ve coğrafi farklılıklar yanında yaş gruplarına göre de değişmektedir<sup>14</sup>. Bu olgu sunumu ile *S.pneumoniae* serotip 7F'nin sadece çocukluk çağında değil, yenidoğan döneminde de invazif pnömokokal hastalığa yol açabileceği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Hoffman JA, Mason EO, Schutze GE, et al. *Streptococcus pneumoniae* infections in the neonate. Pediatrics 2003; 112(5): 1095-102.
2. Sakran W, Valinsky L, Koren A, et al. Early onset of neonatal *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and septic arthritis. Clin Pediatr 2004; 43(6): 579-81.
3. Klingler G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. Am J Obstet Gynecol 2009; 201(1): 1-6.
4. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. J Perinatol 2011; 31(12): 794-8.
5. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(1): 10-8.
6. Gomez M, Alter S, Kumar ML, Murphy S, Rathore MH. Neonatal *Streptococcus pneumoniae* infection: case reports and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(11): 1014-8.
7. Malhotra A, Hunt RW, Doherty RR. *Streptococcus pneumoniae* sepsis in the newborn. J Paediatr Child Health 2012; 48(2): 79-83.
8. McAdams RM, Garza-Cox S, Yoder BA. Early-onset neonatal pneumococcal sepsis syndrome. Pediatr Crit Care Med 2005; 6(5): 595-7.
9. Simpson JM, Patel JS, Ispahani P. *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in the neonatal period: an increasing problem? Eur J Pediatr 1995; 154(7): 563-6.
10. Nader R, Tondeur S, Barrans A, Gevaudan A, Lamy B. *Streptococcus pneumoniae* neonatal infection. Ann Biol Clin 2005; 63(6): 643-6.
11. Singh J, Dick J, Santosham M. Colonization of the female urogenital tract with *Streptococcus pneumoniae* and implications for neonatal disease. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(3): 260-2.
12. Primhak RA, Tanner MS, Spencer RC. Pneumococcal infection in the newborn. Arch Dis Child 1993; 69(3 Spec No): 317-8.

13. McDonald LC, Bryant K, Snyder J. Peripartum transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2003; 41(5): 2258-60.
14. Jauneikaite E, Jefferies JM, Hibberd ML, Clarke SC. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive and non-invasive disease in South East Asia: a review. Vaccine 2012; 30(24): 3503-14.
15. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001; 20(12): 1105-7.
16. Karabayir N, Hatipoglu N, Adal E, Sanli K. A rare case of sepsis in newborn: *Streptococcus pneumoniae* septicemia. Arch Gynecol Obstet 2010; 282(5): 591-2.
17. Yalçın I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. Eur J Pediatr 2006; 165(9): 654-7.