

***Listeria monocytogenes* serotip 4b'ye bağlı neonatal sepsis: Bir olgu ve literatür derlemesi**

A Case of Neonatal Sepsis due to Listeria monocytogenes Serotype 4b: Case report and literature review

Fikret Tekay¹, Erdal Özbek¹, Ebru Kazancı², Nilüfer Okur², Mahmut Demirel³, Mehmet Şah İpek²

ÖZET

Listeria monocytogenes çoğunlukla yenidoğanlar ve hamileler gibi immün yanıtı bozuk olan hastalarda enfeksiyona yol açmaktadır. İnsan enfeksiyonlarında ve gıda salgınlarının çoğunluğunda sorumlu serotipler 1/2a, 1/2b ve 4b'dir.

Yirmi yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, miadında normal doğum ile hastanemizde doğan kız bebek, doğumunun ikinci gününde ateş, inleme, morarma ve emmeme şikayetleri ile pediatri servisine başvurdu. Erken başlangıçlı neonatal sepsis tanısı ile ampisilin ve sefotaksim başlandı. İlk gün alınan kan örneğinin, inkübasyonun ikinci gününde pozitif sinyal vermesi üzerine, 24 saatlik inkübasyonda, yarı saydam, dar bir beta hemoliz zonu yapmış koloniler gözlemlendi. İki farklı otomatize sistemde (Phoenix ve VITEK) tanımlama yapıldı. Doğrulama ve serotiplendirme için Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarlarına gönderildi. Literatürde *Listeria monocytogenes* serotip 4b'ye bağlı neonatal sepsis olgu sayısı sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu olgunun; neonatal sepsisin etkeni olarak nadir görülen ve şimdiye kadar Türkiye'de bildirilen ilk *Listeria monocytogenes* serotip 4b neonatal sepsis olgusu olması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Listeria monocytogenes*, serotip 4b, listeriozis, yenidoğan, sepsis

GİRİŞ

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*), aerop ve fakültatif anaerop, sporsuz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, 0.5-2 µm büyüklüğünde gram pozitif bir basildir. Üremeleri için optimum ısı 30-37°C olmakla birlikte, diğer bakterilerden farklı olarak,

ABSTRACT

Listeria monocytogenes has been often leads to infection in pregnant women, newborns and patients with impaired immune response. Serotypes 1/2a, 1/2b and 4b are responsible on majority of human infections and outbreaks of food. The girl baby was born from twenty years old, primiparous mothers at term with normal birth weight in our hospital. She was brought with to the pediatric emergency department with fever, groaning, sucking, bruising and complaints on the second day of the birth. Ampicillin and cefotaxime was started to patient with diagnosis of early-onset neonatal sepsis. First blood culture sample of the patient were positive on the second day of incubation. Then, Gram-positive bacilli were seen in gram stain. It was made identification of bacteria in two different automated systems (Phoenix and VITEK). We believed that this case is important in the way of case of neonatal sepsis with *Listeria monocytogenes* serotype 4b that firstly ever reported in Turkey.

Key words: *Listeria monocytogenes*, serotype 4b, listeriosis, neonatal, sepsis.

4-10°C' de de iyi ürer. *Listeria* cinsi içinde şimdiye kadar 6 tür tanımlanmıştır; ancak insanda patojen olan tek tür *L. monocytogenes*' tir. *L. monocytogenes*' e bağlı türler, somatik (O) ve flajellar (H) antijenlerine göre en az 13 farklı serotipe (1/2a,1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e ve 7) sahiptir. İnsan enfeksiyonlarında ve gıda salgınlarının

¹ Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

² Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³ Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Fikret Tekay,

Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı. Diyarbakır, Türkiye Email: ftekay@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22.07.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

çoğunluğunda sorumlu serotipler 4b, 1/2a, 1/2b'dir [1-4].

L. monocytogenes pastörizasyon ve kaynatmaya duyarlı olmakla birlikte, buzdolabı ısısında da üreyebilmektedir. Kontamine toprak ve hayvanlarla temasla bulaşma bilinmektedir. Genellikle çiğ et, çiğ sebze, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleriyle besin kaynaklı salgınlara neden olurlar [1,2].

L. monocytogenes çoğunlukla yenidoğanlar, hamileler, yaşlılar, immünsuprese ve özellikle hücrel immün yanıtı bozuk olan hastalarda enfeksiyona yol açmaktadır. Gebeler asemptomatik olabildiği gibi, grip benzeri belirtilere, baş ağrısı, kas ağrıları, sırt ağrısı, ateş, bulantı ve kusma gibi nonspesifik belirtilere de sahip olabilir. Gebelerdeki enfeksiyon, bebeklerde; fetal ölüm, erken doğum ya da neonatal listeriozis gibi ciddi tablolara sebep olabilir. Gebeler özellikle üçüncü trimesterde enfeksiyona duyarlıdır ve bildirilen vakalarının üçte birinden sorumludurlar [1,2].

Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip neonatal listeriozis, ortaya çıkma zamanına göre, erken (< 5 gün) ve geç (≥ 5 gün) başlangıçlı olmak üzere sınıflandırılır. Erken başlangıçlı neonatal listeriozis, anneden plasenta yoluyla ya da doğum sırasında annenin genitoüriner yollarında kolonize basillerin alınması ile gelişir. Erken başlangıçlı neonatal listeriozis, çoğunlukla sepsis veya menenjit, geç başlangıçlı neonatal listeriozis ise menenjite yol açar [2,3].

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, ürogenital sistemde *L. monocytogenes* kolonizasyonu yenidoğan enfeksiyonu açısından önemli bir tehlike oluşturmaktadır. Bu olgunun; neonatal sepsis açısından dünyada *L. monocytogenes* serotip 4b'ye bağlı çok nadir bildirilen bir etken olması ve Türkiye'de şimdiye kadar bildirilen ilk *L. monocytogenes* serotip 4b olgusu olması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

OLGU SUNUMU

Yirmi yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, birinci canlı ve yaşayan, son adet tarihine göre miadında doğan, 2.130 gram ağırlığında, normal doğum ile hastanemizde doğan kız bebek, doğumunun ikinci gününde ateş, inleme, morarma ve emmeme şikayetleri ile acil pediatri servisine başvurdu. Hasta so-

lunum sıkıntısı, sepsis ve düşük doğum ağırlığı ön tanısı ile yenidoğan yoğun bakım servisine yatırıldı.

Diyarbakır'ın bir köyünde ikamet eden annenin hayvancılıkla uğraştığı, antenatal döneminde düzenli bir takibinin olmadığı, erken membran rüptürü ve akıntı öyküsünün olmadığı ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi.

Hastanın ilk fizik muayenesinde kötü kokulu olduğu tespit edildi. Hastanın takipnesi, dispnesi ve taşikardisi mevcuttu (nabız:170/dk, solunum:68/dk). Batın distasyonu olan hastaya nazogastrik dekomprasyon uygulandı. İlk gelen aspiratın kirli ve kanlı olduğu tespit edildi. Asidozu ve solunum sıkıntısı olan hasta entübe edilerek mekanik ventilatör tedavisi uygulandı. Erken başlangıçlı neonatal sepsis tanısı ile ampicilin ve sefotaksim uygun dozlarda başlandı. Kalp yetmezliği olan hastaya ayrıca dopamin infüzyonu başlandı. Kardiyolojik değerlendirmede 3,1 mm büyüklüğünde Atrial Septal Defekt (ASD) tespit edildi. Beslenme için total parantral nütrisyon başlandı. Kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrar kültürleri ve rutin testleri yapıldı. İlk kan sayımında lökositoz (granülositoz, lenfositoz, monositoz) tespit edilen hastanın beş gün sonraki sayımında lökositoz devam etti ancak granülosit sayısında düşme, monosit sayısında yükselme gözlemlendi. Yedinci günün sonunda bütün kan değerleri normale döndü. C-Reaktif protein (CRP) 75,2 mg/L olarak ölçüldü. Alanin aminotransferaz (ALT) 76 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 188 U/L üre 50,4 mg/dL, direk bilirubin 0,87 mg/dL ve total bilirubin 14,89 mg/dL olarak ölçüldü. Kan ve BOS kültürleri için otomatize kan kültür sistemi (BACTEC 9240, Becton Dickinson, ABD) kullanıldı. BOS ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. İlk gün alınan kan örneğinin, inkübasyonun ikinci gününde pozitif sinyal vermesi üzerine, Gram boyama, ardından ise %5 koyun kanlı agar, Eozin Metilen Blue agar ve Sabora Dekstroz agar besiyerlerine ekim yapıldı. Kan kültür şişesinden yapılan Gram boyamada gram pozitif basiller görüldü. Yirmi dört saatlik inkübasyonun ardından yapılan mikrobiyolojik değerlendirmede koyun kanlı agar besiyerinde yarı saydam, dar bir beta hemoliz zonu 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 saptandı.

Listeria spp. olabileceği şüphesiyle iki farklı otomatize sistemde (Phoenix, Becton Dickinson, ABD ve VITEK, bioMérieux, Fransa) tanımlama yapıldı. Phoenix sisteminde, bakterinin analiz süresi 9 saat sürdü ve % 95 olasılıkla bakteri, *Listeria monocytogenes/innocua* olarak tanımlandı. Cihaz bildiriminde *Listeria monocytogenes* ve *Listeria innocua* ayrımı için “beta hemoliz varlığı dikkate alınmalı” açıklaması bulunmaktaydı. VITEK sisteminde ise, bakterinin analiz süresi 8,25 saat sürdü ve %99 olasılıkla bakteri (mükemmel identifikasyon), *L. monocytogenes* olarak tanımlandı. Cihaz bildiriminde “kritik patojen; beta hemoliz ve cAMP testi ile teyit edilmeli” açıklaması bulunmaktaydı. Doğrulama ve serotiplendirme için Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Enterik Patojenler Referans Merkez Laboratuvarına gönderildi. Bakteri *L. monocytogenes* olarak doğrulandı ve 4b olarak serotiplendirildi. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre penisilin G, ampicilin, eritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve meropenem diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemiyle çalışıldı. Suş, antibiyotiklerin tümüne duyarlı bulundu. Bebek yaşamın yedinci gününde beslenmeye başlandı. Bebek hastalığı boyunca yenidoğan ünitesi içerisinde izolasyon odasında tutuldu. Genel durumu ve rutin testlerinde düzelme başlayan hastanın sonraki kan kültürlerinde üreme olmadı ve 15. günde pediatri polikliniğinde takip edilmek üzere tam şifa taburcu edildi.

Altı ay sonra anne vagen ve idrar kültürleri yapıldı. Anne ve bebek serumlarında *Listeria* antikorları araştırıldı ve anne ve bebek serumlarında sekans analizi (ABI Prism 310 Genetic Analyzer, ABI PRISM® BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit) yapıldı. Bütün testlerde negatif sonuçlar elde edildi.

TARTIŞMA

Dünya çapında listeriosis olguları incelendiğinde izolatların büyük bir kısmının 1/2a, 1/2b, 1/2c ve 4b serotiplerine ait olduğu görülmektedir. İnsan listeriosis vakalarının %95-98’ini bu serotipler oluşturmaktadır. Fransa’da Ulusal Referans Merkezinin 2001-2004 yılları arasındaki verilerine göre gıda ve klinik izolatların % 98’i, 1/2a, 1/2b, 1/2c ve 4b sero-

tiplerini içermektedir. Multiplex polymerase chain reaction (PCR) ile yapılan çalışmada *L. monocytogenes*’in 13 serotipi içinde gıda kaynaklı büyük listeriosis salgınları içerisinde izole edilen epidemik klonlar serotip 1/2a ve 4b’ye aitti [1-4].

Literatürde *L. monocytogenes* serotip 4b’ye bağlı neonatal sepsis olgu sayısı sınırlı sayıda bulunmaktadır. Kanada’da 1972 yılında yayınlanan, 21 yıllık çalışmada (1951-1972), toplam 101 listeriosis vakasının, 16’sı neonatal sepsis olarak kaydedilmiş, bunlardan ikisi 4b serotip olarak tanımlanmıştır [5]. Yine Kanada’da 1981 yılında yayınlanan, 15 yıllık çalışmada (1965-1979) toplam 22 listeriosis vakasının ikisi neonatal sepsis olgusu olarak kaydedilmiş, bunlardan biri 4b serotip olarak tanımlanmıştır [6]. Güney Afrika’da 1978 yılında bildirilen bir salgında dokuz ay içinde, dokuz bebekte *L. monocytogenes* serotip 4b’ye bağlı neonatal sepsis olgusu tespit edilmiştir [7]. Kuveyt’te 1987 ve 1989 yıllarında *L. monocytogenes* serotip 4b’ye bağlı toplam iki neonatal sepsis olgusu tespit edilmiştir [8,9]. Japonya’da 1996 yılında ve İsrail’de 2003 yılında *L. monocytogenes* serotip 4b’ye bağlı birer neonatal sepsis olgusu rapor edilmiştir [10,11].

Kontamine gıdalarla salgın vakalarının çoğundan *L. monocytogenes* serotip 4b sorumludur. *L. monocytogenes* serotip 4b’ye bağlı neonatal sepsis olgularının yenidoğan ünitesi içinde de bulaşıcılığı yüksektir. Kuveyt’teki vakada neonatal sepsisli bebek, yenidoğan ünitesi içerisinde salgına sebep olmuş, beş yenidoğanda neonatal menenjit gelişmesine yol açmıştır [9]. İsrail’deki vakada ise *L. monocytogenes* serotip 4b bağlı neonatal sepsisli bebeğin bakım hemşiresi, bakımını üstlendiği başka bir bebekte, çapraz kontaminasyonla neonatal menenjite sebep olmuştur [11].

Türkiye’de ulaşabildiğimiz kadarıyla, şimdiye kadar bildirilen tüm *L. monocytogenes* sepsis olgu sayısı altı çalışmada toplam on bir hastadır [12-17]. Tümü alta yatan ciddi hastalıklara sahip olan sekiz yetişkin, üç neonatal hastadan sadece beş yetişkinde serotiplendirme yapılmış, dördü serotip 4, biri serotip 1 olarak tanımlanmıştır. Biri prematür, diğer ikisi 8 ve 38 günlük olan üç neonatal sepsisli (prematür olan vakanın ölümle sonuçlandığı) hastanın hiçbirinde serotip tanımlanması yapılmamıştır [16,17].

Listeriosis zoonotik bir hastalıktır, kontamine toprak ve hayvanlarla temas ile bulaşma olabil-

mektedir. Hayvanlarda hastalık; menenjit, ensefalit, abortus, septisemi ve sığırlarda mastit şeklinde ortaya çıkabilir. *L. monocytogenes* hücre içi intrasitoplazmik alanda bulunduğu için, sütte bulunan immunglobulin, lizozim, peroksidad ve laktoferrin gibi antibakteriyel maddelerden etkilenmez. Japonya'da sığır kolostrumunda *L. monocytogenes* tespit edilen 80 örneğin %45'i serotip 4b, sığır dışkınsında 996 örneğin %21.6'sı serotip 4b olarak tanımlanmıştır [18]. Türkiye'de Kars yöresi sığırlarında enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile %81 oranında *Listeria* seropozitifliği saptanmıştır [19]. Ayrıntılı anamnezde, ailenin köyde on beş ineğin bakımını yaptığı ve annenin gebeliğin son dönemlerinde sebebi araştırılmayan sırt ve karın ağrısının olduğu öğrenildi. Gebeler asemptomatik olabildiği gibi sadece grip benzeri belirtiler de gösterebilir. Baş, kas, sırt ve karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma gibi nonspesifik belirtiler de olabilir. *L. monocytogenes* enfeksiyonlarına gebeler özellikle duyarlı olup, bildirilen vakalarının üçte birini oluştururlar. Söz konusu ineklerde *L. monocytogenes* serotip 4b araştırma olanağımız olmadı ancak, inekler ve insanlar arasındaki enfeksiyon döngüsü ve bu döngüye karşı alınabilecek tedbirler daha fazla araştırmayı hak ediyor.

Bu nedenle gebeliğin üçüncü trimesterında, özellikle hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde, ürogenital sistemde *L. monocytogenes* kolonizasyonu araştırılmalı, grip benzeri belirtiler, baş, kas, sırt ağrısı, karın ağrısı, ateş, bulantı ve kusma gibi nonspesifik belirtileri olanlarda *L. monocytogenes* enfeksiyonu akılda tutulmalıdır.

L. monocytogenes için aşı mevcut değildir ve yenidoğanlar gibi riskli hastalar için profilaktik antibiyotik kullanımı değerlendirilmemiştir. *L. monocytogenes*'in immün stimülatör olması, hücre içine yerleşmesi, hücresel aracılı bağışıklık meydana getirmesi gibi özellikleri başka aşılarda vektör olarak kullanılmasına sebep olmuştur. *L. monocytogenes*'in vektör olarak kullanıldığı aşılarda yenidoğan gibi hücresel immün yetmezlikli hastalarda da başarılı sonuçlar alınmıştır [20].

Bu olgunun; neonatal sepsisin etkeni olarak nadir görülen ve şimdiye kadar Türkiye'de bildirilen ilk *L. monocytogenes* serotip 4b neonatal sepsis olgusu olması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Teşekkür

Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Enterik Patojenler Referans Merkez Laboratuvarına doğrulama ve serotiplendirme için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2208-2215.
2. Cekovska Z, Kaftandzieva A, Panovski N, et al. A fatal case of *Listeria monocytogenes* sepsis in a newborn. Int Res J Microbiol 2012;3:80-85.
3. Oğuz ŞS, Kızılelma A, Erdevi Ö, et al. *Listeria monocytogenes* Serotip 1/2b'ye bağlı neonatal menenjit olgusu. Mikrobiyol Bul 2011;45:541-545.
4. Chen Y, Knabel SJ. Multiplex PCR for simultaneous detection of bacteria of the genus *Listeria*, *Listeria monocytogenes*, and major serotypes and epidemic clones of *L. monocytogenes*. Appl Environ Microbiol 2007;73:6299-6304.
5. Bowmer EJ, McKiel JA, Cockcroft WH, et al. *Listeria monocytogenes* infections in Canada. Can Med Assoc J 1973;109:125-129.
6. Skidmore AG. Listeriosis at Vancouver General Hospital, 1965-79. Can Med Assoc J 1981;125:1217-1221.
7. Jacobs MR, Stein H, Buqwane A, et al. Epidemic listeriosis. Report of 14 cases detected in 9 months. S Afr Med J 1978;54:389-392.
8. Lubani MM, Sharda DC, Al-Shab T, Sethi S. Neonatal listeriosis: A report of seven cases. Ann Trop Paediatr 1987;7:42-46.
9. Sethi SK, Ghafoor MA, Vandepitte J. Outbreak of neonatal listeriosis in a regional hospital in Kuwait. Eur J Pediatr 1989;148:368-370.
10. Tamagawa N, Adachi T, Tsubakio Y, et al. Two cases of *Listeria monocytogenes* infection in Osaka Municipal Hospital. Kansenshogaku zasshi 1996;70:618-620.
11. Colodner R, Sakran W, Miron D, et al. *Listeria monocytogenes* cross-contamination in a nursery [corrected]. Am J Infect Control 2003;31:322-324. Erratum in: Am J Infect Control 2003;31:386.
12. Öztürk A, Hallaç İ.K, Öztürk M, et al. Neonatal Listeriosis: İki olgu raporu. Mikrobiyol Bul 1995;29:299-303.
13. Çekmez F, Tayman C, Sağlam C, et al. Well-known but rare pathogen in neonates: *Listeria monocytogenes*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012;16:58-61.
14. Yıldız O, Aygen B, Eser B, et al. Sepsis and meningitis due to *Listeria monocytogenes*. Yonsei Med J 2007;48:433-439.
15. Yıldız O, Aygen B, Eser B, Eşel D, Sümerkan B. Febril nötrope-nik bir hastada *Listeria monocytogenes*'e bağlı sepsis. İnfeks Derg 2000;14:547-550.
16. Ağuş N, Yılmaz N, Medeni ŞS, et al. *Listeria monocytogenes*'e bağlı sepsis: bir olgu sunumu. ANKEM Derg 2013;27:80-82.
17. Aktaş Z, Akman A, Bal Ç. *Listeria monocytogenes*'e bağlı sepsis: bir olgu sunumu. İnfeks Derg 2005;19:471-475.
18. Hasegawa M, Iwabuchi E, Yamamoto S, Muramatsu M, Takashima I, Hirai K. Prevalence and characteristics of *Listeria monocytogenes* in feces of black beef cattle reared in three geographically distant areas in Japan. Foodborne Pathog Dis 2014;11(2):96-103.
19. Erdoğan HM, Gökçe G, Gökçe Hİ, et al. Kars Yöresindeki Sığırlarda *Listeria monocytogenes* Enfeksiyonlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 1999;5:43-46.
20. Liang ZZ, Sherrid AM, Wallecha A, Kollmann TR. *Listeria monocytogenes*: A promising vehicle for neonatal vaccination. Human vaccines & immunotherapeutics 2014;10:0-1.