

LISTERIA MONOCYTOGENES'E BAĞLI BİR MENENJİT OLGUSU***İlknur VARDAR¹, Süreyya GÜL YURTSEVER², Nejat Ali COŞKUN¹, Figen KAPTAN¹, Sibel EL¹, Serap URAL¹**¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR**ÖZET**

Listeria monocytogenes toplumumuzda sık görülmeyen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Bazı özel hasta gruplarında hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilmektedir. Ateş yüksekliği, uykuya meyil, bulantı-kusma yakınmaları olan 78 yaşında erkek olgu hastaneye yatırıldı. Olgunun beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm opalesan, basınç artmış, 350 lökosit/mm³ (% 60 lenfosit, % 40 PNL), şeker 16 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 136 mg/dL), protein 258 mg/dL olarak saptandı. BOS örneğinin Gram boyası ile incelemesinde Gram pozitif çomaklar görüldü. BOS kültüründe *L.monocytogenes* izole edildi. Olgu, ampisilin+gentamisin kombinasyonu ile tedavi edilerek şifa ile taburcu edildi.

Anahtar sözcükler: *Listeria monocytogenes*, menenjit**SUMMARY****Menengitis due to *Listeria monocytogenes*: Case Report**

Listeria monocytogenes is a pathogen that is not a common cause of infections in our population. However it can lead to life threatening infections in some special patient groups. 78 years old male patient is hospitalised with symptoms such as fever, lethargy, nausea and vomiting. The findings of cerebrospinal fluid (CSF) analysis were opalescence appearance, increased pressure, 350 leucocyte/mm³ (60 % lymphocyte, 40 % PNL), glucose 16 mg/dL (simultaneously blood glucose 136 mg/dL), and protein 258 mg/dL. Gram positive bacteria were seen in preparation and *L.monocytogenes* grew in culture of CSF. The patient healed by administration of ampicillin+gentamicin combination.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, meningitis**GİRİŞ**

Listeria monocytogenes toplumumuzda sık görülmeyen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Bununla birlikte bazı özel hasta gruplarında hayatı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilmektedir. Yenidoğanlar, gebe kadınlar, yaşlılar, immünsüprese hastalar, doku transplantasyonu yapılanlarda hayatı tehdit eden bakteriyemi ve meningoensefalit gibi infeksiyonlara neden olan çomak ya da kokobasil şeklinde bir bakteridir^(10,14).

Bu bakteri yenidoğan menenjitlerine neden olan en sık üç sebepten biridir. Elli yaş üstü erişkinlerde pnömokoklardan sonra ikinci sırada menenjit etkenidir. Lenfoma, organ nakli, kortikosteroid kullanımı gibi immün sistemi baskılayan durumlarda en sık rastlanan menenjit etkenlerinden biri olarak bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bu çalışmada özellikle ileri yaştaki olgularda ciddi mortalite ve sekel riski nedeniyle önem taşıyan *L.monocytogenes* menenjiti olgusu irdelenmiştir.

İletişim adresi: Süreyya Gül Yurtsever. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

Tel: (0232) 244 44 44/2702

e-posta: sgul71@yahoo.com

Alındığı tarih: 22.09.2010, yayına kabul: 10.01.2011

* XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No. 110 (21-25 Ekim 2008, Bodrum)

OLGU

Yetmiş sekiz yaşında erkek olgu, iki gün önce aniden başlayan baş ağrısı, bulantı-kusma, ateş yüksekliği ve uykuya meyil yakınmaları ile hastanemiz Acil Servis'ine 03.02.2008 tarihinde getirilmiş, ileri tetkik ve tedavi için İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırılmıştır. Öz geçmişinde on yıldır ülseratif kolit nedeniyle izlenen ve salazoprin kullanan olgunun yapılan fizik bakışında genel durumu orta, bilinci açık, kooperasyonu sınırlıydı. Aksiler ateş: 38.2°C, kardiyak nabız: 80/dk ritmik, TA: 110/70 mmHg, solunum sayısı: 14/dk bulunmuştur. Diğer sistem bakıları olağan bulunmuştur. Laboratuvar incelemelerinde; hemogramda lökosit 20,900/mm³ ve lökosit formülde parçalı (PNL) hakimiyeti saptanırken, hemoglobinin: % 13 g, hematokrit: % 36.6, CRP 30.5 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 46 mm/saat olarak saptanmıştır. Biyokimyasal incelemeleri: ALT: 73 U/L, AST: 78 U/L, GGT:78 U/L, total bilirubin: 0.46 mg/dL, açlık kan glikozu: 136 mg/dL, diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Kan ve idrar kültüründe üreme olmamıştır. Boğaz kültüründe flora bakterileri üremiştir. Olgunun beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm opalesan, basınç artmış, 350 lökosit/mm³ (% 60 lenfosit, % 40 PNL), şeker 16 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 136 mg/dL), protein 258 mg/dL saptanmıştır. BOS örneğinin Gram boyası ile incelemesinde Gram pozitif çomaklar görülmüştür. BOS HSV-DNA, BOS adenoazin deaminaz, BOS ARB sonuçları negatif saptanmıştır. Serumda HSV-1 IgG pozitif, HSV-1 IgM negatif, HSV-2 IgM ve IgG negatif, anti-HIV negatif saptanmıştır.

Ampirik olarak 2x2 g İV seftriakson ile birlikte herpetik ensefalit şüphesiyle asiklovir fl. (250 mg) 3x750 mg İV başlanmıştır. İki gün sonra bu tedavilere yanıt vermemesi, BOS'ta HSV-DNA'nın negatif gelmesi ve BOS direkt bakışında şüpheli Gram pozitif çomak görülmesi üzerine *Listeria* menenjiti olabileceği düşünülerek almakta olduğu tedavi kesilerek ampicilin ve gentamisin tedavisi başlanmıştır.

Yapılan BOS kültüründe % 5-10 koyun kanlı besiyerinde yarı saydam ve çevresinde dar bir hemoliz alanı bulunan koloniler saptanmış-

tır. Bakterinin Gram pozitif çomak, katalaz ve eskülin hidrolizi pozitif, H₂S negatif, oda ısısında hareketli, 37°C'de az hareketli olduğu gözlenmiştir. *Listeria* türlerini düşündüren bakteri Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) kiti ile incelenmiş ve *L.monocytogenes* olarak tanımlanmıştır. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 suşu ile CAMP oluşturma özelliği araştırılmış ve olumlu olarak saptanmıştır. Suşun antibiyotiklere duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır⁽⁵⁾. Suş disk difüzyon yöntemiyle penisilin (10 U), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), tobramisin (10 µg) kotrimoksazol (1.25/23.75 µg), vankomisin (30 µg), teikoplanin (30 µg) ve eritromisine (15 µg) duyarlı olarak saptanmıştır. BOS sitolojisinde bulgular akut inflamasyon (bakteriyel menenjit) ile uyumlu bulunmuştur.

Bunun üzerine hastaya ampicilin 6x2 g/gün İV ve gentamisin 160 mg/gün İV tedavisi üç haftaya tamamlanmıştır. Üç hafta sonunda alınan 5. BOS örneğinin berrak olması, hücre saptanmaması ve bakteri ürememesi üzerine olgu şifa ile taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

L.monocytogenes, yaşlı ve immünsüprese hastalarda mortalitesi yüksek menenjit nedenidir. *L.monocytogenes* menenjit, serebrit, beyin apsisi, beyin sapı infeksiyonları, meningoensefalit yapabilmektedir. Özellikle yaşlı ve immünsüprese hastalarda mortalitesi yüksek menenjit nedenidir^(6,10). Türkiye'den Şerefhanoglu ve ark.⁽¹⁵⁾, Eroğlu ve ark.⁽⁸⁾ tarafından ölümcül *L.monocytogenes* menenjit olguları bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan 28 merkezin katıldığı diğer bir retrospektif kohort çalışmada 50 yaş üstü kültür olumluluğu saptanan 159 hasta değerlendirilmiş ve en sık menenjit etkeni olarak olguların % 69.2'sinde *Streptococcus pneumoniae* belirlenirken, % 8.8 oranıyla ikinci sırada *L.monocytogenes* belirlenmiştir⁽⁷⁾.

L.monocytogenes menenjitinin klinik tablosu diğer bakteriyel menenjitler gibidir. BOS'ta nötrofil hakimiyeti mevcuttur, BOS ve kan kültürleri ile tanı konmaktadır^(3,6). BOS Gram boyaya-

masında tipik olarak bakteri saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ($\leq 10^4$ bakteri/ml) bulunduğu genelleştirilebilir. Bu 100 ya da 1000 kat fazla olan konsantrasyonlarda bulunan santral sinir sisteminin diğer bakteriyel patojenleri ile zıtlık oluşturur⁽¹¹⁾.

Olguda kaynak belirlenmemiş olsa da *L.monocytogenes*'in bulaşı (anneden fetuse vertikal geçiş dışında) çiğ süt, peynir, çiğ sebze (özellikle lahana) ve meyveler, iyi pişirilmemiş tavuk, et ve balık ile olabilir. Pastörize edilmiş süt ve süt ürünleri ile bulaşta, sütün pastörizasyon sonrası kontaminasyonu rol oynamaktadır^(1,2). Antiasit kullanımı, H₂-reseptör blokeri kullanımı, gastrik asiditeyi azaltarak ve gastro-intestinal sistemde ortamı bakterinin üremesine uygun duruma getirerek listeryoz riskini arttırmaktadır^(3,9). Diğer mikroorganizmalar ile oluşan gastro-intestinal sistem infeksiyonları ve kolonoskopi, bakteri ile kolonize hastada invazyonu kolaylaştırabilmektedir⁽³⁾. Olguda ülseratif kolit öyküsünün olması invazyonu kolaylaştıran bir faktör olabilir. Fekal taşıyıcılık sağlıklı insanların % 1-5'inde mevcuttur⁽¹⁰⁾. Organizma her yerde yaygın olarak bulunduğu maruz kalma veya kolonizasyon oluşumu olasıdır⁽¹¹⁾.

Gastrointestinal kanalda *L.monocytogenes* mukoza bariyerini aktif endositoz yolu ile geçerek endotel hücrelerine ulaşmaktadır. Kana geçtikten sonra hematogen yolla bütün vücuda dağılmakta ve özellikle santral sinir sistemi ve plasentaya yerleşme eğilimi göstermektedir⁽¹²⁾.

Türkiye'deki infeksiyon insidansı bilinmemekle birlikte, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre listeriyozun 2005 yılındaki sıklığı 0.27/100,000 olgu olarak bildirilmiş ve 1996-1998 yılları ile karşılaştırıldığında % 32'lik bir azalma tespit edilmiştir⁽⁴⁾.

Listeria'da henüz penisilin ve türevlerine karşı direnç bildirilmemiştir. Ampisilin ya da penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu, hem sinerjistik hem de bakterisidal etkilidir. *Listeria* sefalosporinlere doğal dirençli olduğu, eritromisin ve tetrasiklinlere de direnç görüldüğünden bu antibiyotiklerin kullanımı kısıtlanmıştır. Trimetoprim-sulfametoksazol *L.monocytogenes* için bakterisidaldir ve tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotikler in-vitro olarak

iyi bir etkiye sahiptir, fakat hastaların tedavisinde kullanılmamıştır⁽¹¹⁾.

Listeria her yerde bulunduğu ve çoğu infeksiyonlar sporadik olduğundan önlenmesi ve kontrolü zordur. Yüksek hastalık riskine sahip bireyler çiğ veya az pişirilmiş hayvansal kökenli gıdalar ile yumuşak peynir, yıkanmamış çiğ sebzelerin tüketiminden kaçınmalıdırlar. Aşı mevcut değildir ve yüksek riskli hastalar için profilaktik antibiyoterapi değerlendirilmemiştir⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak menenjitte neden olan diğer etiyolojik ajanlara yönelik ampirik başlanan uygun antibiyotik tedavisine yanıtız olgularda, özellikle yaşlı hastalarda, *L.monocytogenes* menenjiti akla getirilmeli, erken tanı ve tedavi ile mortalite ve sekel azaltılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Altekruze SF, Cohen ML, Swerdlow DL. Emerging foodborne diseases, *Emerg Infect Dis* 1997;3(3):285-93.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0303.970304>
PMid:9284372 PMCID:2627632
2. Aymerich N, Lacruz F, Gallego J, Soriano G, Ayuso T, Villanueva JA. Rhombencephalitis caused by *Listeria*: clinical-radiological correlation, *An Sist Sanit Navar* 2004;27(2):245-8.
PMid:15381957
3. Broome C, Pinner R, Schuchat A. *Listeria monocytogenes*, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases" kitabında s.1715-5, WB Saunders Co., Philadelphia (1998).
4. Center for Disease Control. Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet): FoodNet surveillance report for 2004 (final report), CDC, Atlanta, GA (2006).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü D Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onbeşinci Bilgi Eki, M100-S14, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2005).
6. Doğanay M. Listeriosis: clinical presentation, *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35(3):173-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0928-8244\(02\)00467-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00467-4)
7. Erdem H, Kilic S, Coskun O et al and Members of the Turkish Bacterial Meningitis in the Elderly Study Group. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey, *Clin Microbiol*

- Infect* 2010;16(8):1223-29.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03039.x>
PMid:19732089
8. Eroğlu C, Snbl M, Esen Ő ve ark. *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu  menenjit vakası, *Mikrobiyol Bilt* 1999;33(3):229-36.
 9. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis, *Clin Microbiol Rev* 1997;10(2):345-57. PMid:9105758 PMCID:172923
 10. Lorber B. *Listeria monocytogenes*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.2478-84, Churchill Livingstone, New York (2005).
 11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Listeria ve Erysipelothrix* "eviren Gney M, eviri Editr: Bařustaoęlu AC: Tıbbi Mikrobiyoloji, Altıncı baskı" kitabında s.255-60, Atlas Kitapılık Tic Ltd Őti, Ankara (2010).
 12. Portnoy DA, Anerbuch V, Glomski IJ. The cell biology of *Listeria monocytogenes* infection: the intersection of bacterial pathogenesis and cell-mediated immunity, *J Cell Biol* 2002;158(3):409-14. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.200205009> PMid:12163465 PMCID:2173830
 13. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995, *N Engl J Med* 1997;337(14):970-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199710023371404> PMid:9395430
 14. Snmez E. *Listeria monocytogenes*, "Topçu-Willke A, Syletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloęisi, Cilt 2: Etkenlere Gre İnfeksiyonlar" kitabında s.1528-33, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
 15. Őerefhanđlu K, Bayındır Y, Snmez E. *Listeria monocytogenes*'e bağlı menenjit, *Yeni Tıp Derg* 2001;18(1):20-1.