

LISTERIA MONOCYTOGENES'İN ETKEN OLDUĞU BİR MENENJİT VE BAKTERİYEMİ OLGUSU

Metin DOĞAN, Fatma ESENKAYA TAŞBENT, Bahadır FEYZİOĞLU, Mahmut BAYKAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Listeria monocytogenes genelde zoonotik infeksiyon etkenidir. Yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir patojen olup, sağlıklı kişilerde çok nadir görülmektedir.

Foliküler lenfoma ve kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen 61 yaşındaki kadın hasta bilinç değişikliği ve ateş nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. Hastanın fizik muayenesinde meninjiyal irritasyon bulguları saptanmıştır. Yapılan lomber ponksiyonda, beyin omurilik sıvısının (BOS) bulanık olduğu gözlenmiştir. BOS yaymasında, polimorfonükleer lökosit hakimiyeti olan bol lökosit görülmüş, mikroorganizma görülmemiştir. Hastanın hastaneye yatışından dört gün sonra kan ve BOS kültürlerinin her ikisinde de katalaz pozitif, oksidaz negatif, kokobasil görünümünde gram pozitif bakteri üremesi olmuştur. İzolatlar konvansiyonel yöntemlerle ve otomatize sistem (VITEK 2, bioMerieux, Fransa) ile *L.monocytogenes* olarak tanımlanmış ve disk difüzyon metodu ile yapılan duyarlılık çalışmasında, çalışılan tüm antibiyotiklere duyarlı oldukları gözlenmiştir. Ampirik olarak başlanan meropenem tedavisi, bakterinin duyarlı olduğu ampisilin ile değiştirilmiştir. Tekrarlanan kültürlerde üreme olmayan hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

L.monocytogenes'in, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda menenjit ve bakteriyemi etkeni olabileceğinin akılda tutulması gerekliliğinin vurgulanması amacıyla bu olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: bakteriyemi, *Listeria monocytogenes*, menenjit

SUMMARY

A Meningitis and Bacteremia Case Caused by *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes is generally a zoonotic infectious agent. Being an important pathogen in elderly and immunocompromised patients, and rarely seen in healthy people.

A sixty one year old female patient who was diagnosed with follicular lymphoma and chronic renal failure is hospitalized with symptoms such as change in consciousness and fever. In the patient's physical examination, findings of meningeal irritation were observed. The appearance of cerebrospinal fluid (CSF) obtained via lomber puncture was cloudy. Direct microscopic examination of CSF showed pleocytosis with predominance of polymorphonuclear leukocytes, however no microorganism was observed. Four days after hospitalization, oxidase negative and gram positive bacterial growth was observed in both blood and CSF cultures. The isolates were identified as *L.monocytogenes* by conventional methods and an automated identification system (VITEC 2, BioMerieux, France) and the isolates were susceptible to all tested antibiotic by using disk diffusion method. The empirical treatment with meropenem was changed to ampicillin. No microbial growth was observed in control cultures and the patient was discharged uneventfully.

This case was presented to emphasize the necessity of keeping *L.monocytogenes* in mind as a rare cause of meningitis and bacteremia especially in non-immunocompetent patients.

Keywords: bacteremia, *Listeria monocytogenes*, meningitis

GİRİŞ

Listeria monocytogenes, Gram pozitif, 18-26°C'de hareketli, fakültatif anaerop, hücre içi

ve hücre dışında görülebilen bir mikroorganizmadır⁽⁴⁾. Doğada yaygın olarak bulunur. Bu bakterinin yapmış olduğu infeksiyonlara yenidoğanlar, gebeler, yaşlılar, özellikle hücre

immünitesi baskılanmış bireyler ve steroid kullananlar duyarlıdır. Ancak sağlıklı kişilerde de infeksiyon etkeni olabileceği bilinmektedir^(1,6).

Zoonotik infeksiyon etkeni olan bu bakteri, infekte sütlerin içilmesiyle, az pişmiş et ve et ürünlerinin yenmesi ile bulaşabilir⁽⁶⁾. Bulaşta en fazla tereyağı ve peynir sorumlu tutulmaktadır ve pastörizasyon sonrası canlılığını sürdürebilmektedir, fakat patojenitesi düşüktür⁽⁶⁾. *Listeria* türleri içinde insanda bulunan ve hastalığa yol açan tür sadece *L.monocytogenes*'tir⁽²⁾.

L.monocytogenes, insanda bakteriyemi ve yaygın infeksiyonlara yol açabilmekte, menenjit, ensefalit, endokardit ve lokal infeksiyonlara (hepatit, kolesistit, osteomyelit, artrit, plöropulmoner infeksiyon, arterit, endoftalmit) neden olabilmektedir^(4,6,9). *L.monocytogenes*, plasenta ile meninksler ve beyne (özellikle beyin sapı) tropizm göstermekle birlikte invazif listeryoz olgularının % 36'sında menenjit görüldüğü bildirilmektedir^(4,6,9).

L.monocytogenes'in erişkindeki bakteriyel menenjit etkenleri arasında üçüncü sırada yer aldığı bildirilmiş olup lenfomalı, organ transplant alıcısı ve kortikosteroid kullananlarda ise en sık bakteriyel menenjit etkenidir^(4,6,9).

Bu çalışmada, nadir gözlenen bir infeksiyon etkeni olmasından dolayı, özellikle immünsüpresif hastalarda izole edilebilen bir *L.monocytogenes* olgusu irdelenmiştir.

OLGU

Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle Şubat 2013'ten beri haftada üç gün diyalize giren 61 yaşındaki kadın hasta sağ kolundaki kalıcı dializ kateterinde ağrısı ve ateşi olması üzerine ileri tetkik ve tedavi için hastanemiz nefroloji servisine yatırılmıştır. Yatırıldığı gece bilinç değişikliği gelişen hastanın yapılan nörolojik muayenesinde ense sertliği tespit edilmiş ve menenjit ön tanısı ile infeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılmıştır. Hastanın özgeçmişinde foliküler lenfoma nedeniyle tedavi aldığı ve diyaliz hastası olduğu bildirilmiştir. Hastanın yapılan fizik muayenesinde, uykuya meyil ve yüksek ateş saptanmıştır. Nörolojik muayenesinde meningeal iritasyon bulguları olan olgunun ense sertliği,

Kernig ve Brudzinski pozitifliği gözlenmiştir. Yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısının (BOS) görünümü bulanık olup BOS yaymasında polimorfonükleer lökosit hakimiyeti olan bol lökosit görülürken, mikroorganizma görülmemiştir. BOS sıvısında protein: 80.3 mg/dl, glukoz: 74 mg/dl (Eş zamanlı kan glukozu: 122 mg/dl), klor: 122mEq/l, LDH: 36 µ/L saptanmıştır. Yapılan tetkiklerinde hemogramda lökosit 9,950/mm³ olup lökosit formülünde parçalı hakimiyeti saptanırken, hemoglobin 12.4/dl, hematokrit % 34, glukoz: 120 mg/dl, sedimentasyon hızı: 10 mm/saat olarak saptanmıştır. Hastanın köyde yaşadığı ve hayvancılıkla uğraştığı anamnezle öğrenilmiş olup bu durumun bulaş yönünden risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Beyin tomografisi normal olan hastaya ampirik olarak 1x1 g IV meropenem tedavisi başlanmıştır ve klinik bulgularda düzelme gözlenmiştir.

Olguya ait kan ve BOS örnekleri laboratuvarımıza gönderilmiştir. BOS örneğinden bir ml, kanlı agara ekilmiş ve 37°C'da inkübasyona bırakılmıştır. Ayrıca "Eosin Methylene-blue" (EMB) agar ve çikolatamsı agara da ekimler yapılarak aynı şekilde inkübe edilmiştir. Yirmidört saat sonra yapılan kontrolde üreme gözlenmemişken 48 saatin sonunda zayıf bir üreme gözlenmiştir. Kan kültürü tam otomatik kan kültürü cihazında (BacT-Alert 3D, Bio Merieux, Fransa) çalışılmıştır. Kan kültüründen dördüncü günde sinyal alınması üzerine % 5 koyun kanlı besiyerine yapılan pasajda BOS kültüründe üreyen kolonilere benzer beta hemoliz yapan küçük koloniler gözlenmiştir. Her iki kültürde de üreyen küçük kolonilerden yapılan Gram boyamada, Gram pozitif, X, V, Y benzeri görünümde, küçük kokobasiller görülmüştür. % 5 koyun kanlı agara yapılan pasajda, S kolonili damlacık şeklinde üreyen, dar beta hemoliz zonu oluşturan koloniler gözlenmiştir. Hareket besiyerinde 37°C'de hareket gözlenmezken, oda sıcaklığında iki gece inkübasyondan sonra şemsiyeyi andıran bir yayılma gösteren hareket izlenmiştir. *Listeria* olduğu düşünülen bakteri kolonileri otomatize sistem (VITEK2, Biomerieux-Fransa) ile *L.monocytogenes* olarak tanımlanmıştır. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 suşu ile yapılan CAMP testi pozitif olarak değer-

lendirilmiştir. İzole edilen suşun antibiyotiklere duyarlılığı ampicilin, eritromisin, penisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve meropenem için disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır⁽⁵⁾. Test edilen bütün antibiyotiklere karşı mikroorganizmanın duyarlı olduğu gözlenmiştir. Hastanın yatışının altıncı gününde, ampirik olarak başlanan meropenem tedavisi ampicilin ile değiştirilmiştir. Hastanın klinik semptomları hızla düzelmeye devam etmiştir. Ampicilin tedavisinin beşinci gününde lomber ponksiyon ve diğer tetkikler tekrarlanmıştır ve değerler normal BOS bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. Hastanın tekrarlanan kan ve BOS kültürlerinde üreme görülmemiştir. Tedavi iki haftaya tamamlanarak hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

L.monocytogenes'in nadir bir menenjit etkeni olduğu bilinmektedir. Bu mikroorganizma değişik çalışmalarda menenjit etkeni olarak izole edilemezken, aşağıdaki bazı çalışmalarda değişen oranlarda izole edilebildiği bildirilmiştir.

Pehlivanoğlu ve ark.⁽¹³⁾ yapmış oldukları çalışmada, 1995-2009 yılları arasında üreme saptanan 262 BOS örneğinde izole edilen etkenleri retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada en sık izole edilen mikroorganizma *Streptococcus pneumoniae* (% 23) olarak bildirilirken, *Listeria* etken olarak gösterilememiştir⁽¹³⁾. Güçlü ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ çalışmasında da, menenjit şüphesiyle gönderilen 889 BOS örneğinden Ocak 2000 ile Aralık 2003 arasındaki dört yıllık sürede toplam 74 mikroorganizma izole edilmiş, fakat *Listeria* etken olarak izole edilememiştir.

Üçüncü basamak bir hastanede ise iki yıllık süreçte 92 merkezi sinir sistemi infeksiyonu hastasının risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmış ve hastaların 44'ü (% 46.8) akut bakteriyel menenjit olarak tespit edilmiştir. Bu hastalardan 12'sinin BOS kültüründe üreme olmuş ve bunlardan biri *L.monocytogenes* olarak bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Toplum kökenli menenjit ve meningoensefalitlerin değerlendirildiği beş yıllık retrospektif bir diğer çalışmada 51 erişkin olgunun 29'unda (% 56.9) bakteriyel etken izole edilmiş

olup bunlardan 3'ü (% 10.3) *L.monocytogenes* olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾.

L.monocytogenes, insanlara hayvan ürünlerinden bulaşabilmektedir⁽⁶⁾. Bu konuda yapılan bir çalışmada 271 peynir örneğinin 11'inde, 221 süt örneğinin birinde, sekiz tereyağının birinde *L.monocytogenes* üretilmiştir⁽¹⁶⁾. Erzurum bölgesinde yapılan başka bir çalışmada 34 beyaz peynir ve 16 civil peynir olmak üzere toplam 50 peynir örneği *Listeria* bakımından analiz edilmiştir. 34 beyaz peynir örneğinde yapılan çalışma sonucunda sadece bir peynir örneğinden üç ayrı *Listeria* türü izole edilmiş ve bunlardan ikisinin (% 2.94) *L.monocytogenes* ve birinin (% 2.94) *L.innocua* olduğu sonucuna varılmıştır. 33 beyaz peynir örneğinde ise hiçbir *Listeria* türüne rastlanmamıştır. Araştırmada incelenen 16 civil peynir örneğinden ise sadece bir örnekte (% 6.25) tek bir *L.monocytogenes* türü tanımlanmıştır⁽¹¹⁾. Bu durum bize bu bakterilerin hayvan ürünleriyle bulaşabileceğini göstermektedir. Sunduğumuz bu vakadaki hastanın köyle irtibatlı olması, hayvan ve hayvan ürünleriyle uğraşan olması, bulaşın bu yolla olabileceğini düşündürmektedir. Sağlıklı erişkinlerin %5'inin dışkılarından *Listeria* izole edilmiştir. Risk grubu olan hastalarda bakteri hematogen yolla vücutta pek çok yere yayılırken, santral sinir sistemine de yerleşebilir. *L.monocytogenes* hücrel immünitesi bozulan hastalarda menenjit veya sepsis gibi birçok ağır infeksiyona neden olmaktadır⁽²⁾. Hastanın malignite nedeniyle aldığı tedaviden dolayı immün süpresyon durumunun mevcut olmasının infeksiyonu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

Serter ve ark.⁽¹⁴⁾ fludarabin tedavisi alan 62 yaşında erkek hastada meningeal irritasyon bulguları görülmesi ve durumunun kötüleşmesi üzerine, ampirik tedavi olarak seftriakson başlanmışlardır. BOS örneğinden yapılan kültürde, yedinci günde *L.monocytogenes* üremiş, antibiyotik duyarlılık testinde seftriaksonun minimum inhibitör konsantrasyonunun 256 mg/ml bulunması üzerine sağaltım şeması ampicilin ve gentamisin şeklinde değiştirilmiştir. Sağaltımı 14 gün sürdürülen olgu, klinik ve laboratuvar bulgularının normale dönmesi üzerine şifa ile taburcu edilmiştir⁽¹⁴⁾. Başka bir çalışmada interstisyel pnömoni nedeni ile yüksek dozda pred-

nol tedavisi alan 56 yaşındaki erkek bir hastada, ateş, bilinç bulanıklığı, ense sertliği gelişmiş, *Listeria monocytogenes* menenjiti ve bakteriyemisi saptanmış, klinik izlem sırasında fokal nörolojik muayene bulgularının ortaya çıkması üzerine çekilen kranial MR incelemesinde pons ve serebellumda *Listeria*'ya bağlı abse tespit edilmiştir⁽¹²⁾. Ancak antibiyotik tedavisine rağmen hasta kaybedilmiştir. Bu olguda da hastalığın oluşmasını kolaylaştırıcı durumların varlığı dikkat çekmektedir.

Çelebi ve ark.'nın⁽⁷⁾ bildirdiği olguda, altı yaşındaki bir çocuğa menenjit bulguları olduğu için sefotaksim başlanmış, BOS Gram boyamasında bakteri görülmemesine karşın aynı örnekten beşinci gün *L.monocytogenes* üretilmiş ve tedavi ampisilinle değiştirilmiştir. Yılmaz ve ark.⁽¹⁷⁾ altmış bir yaşındaki bir hastada, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve rifampisine dirençli, penisiline orta duyarlı bir *L.monocytogenes* kökeninin oluşturduğu menenjiti imipenemle tedavi etmişlerdir.

Menenjit vakalarında sıklıkla kullanılan sefalosporin grubu antibiyotikler, *L.monocytogenes*'in etken olduğu vakalarda dirençli olup, tedavide ampisilin tercih edilmelidir⁽³⁾. Bu olguda izole edilen *L.monocytogenes* suşu CLSI kılavuzunda belirtilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Ampirik başlanan meropenem tedavisi ile olguda hızlı bir klinik düzleme gözlenmiştir. Meropenem tedavisi, duyarlılık sonuçlarından sonra ampisilin ile değiştirilmiştir. Hastanın takibinde klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınmıştır.

Toplumda risk grupları dışında *Listeria* infeksiyonları çok sık değildir. İmmün yetmezlikli hastalar ve 50 yaş üstü hastalar riskli hasta grubunu oluşturmaktadır⁽³⁾. Etkenin kültürde gösterilmediği durumda, diğer menenjit etkenlerinden klinik olarak ayırlamaz. Bu nedenle özellikle risk gruplarında, tedavinin planlanması ve başarılı sonuç alınmasında kültür sonuçlarının önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

Laboratuvarımızda kan ve BOS örneğinden *L.monocytogenes* soyutladığımız bu vakanın yapılan araştırmasında ve alınan anamnezinde foliküler lenfoma ve kronik böbrek yetmezliği olduğu ve bu hastalığı ile ilgili tedavi aldığı bilinmektedir. Bu durumun *Listeria* benzeri

infeksiyonlara yatkınlığı arttıracığı göz önünde bulundurularak, bu tür hastaların infeksiyonlardan korunması anlamında eğitimlerine özen gösterilmesinin faydalı olacağı, menenjit ve benzeri infeksiyonlarda ise *Listeria* gibi infeksiyonların düşünülerek ampirik tedavinin planlanmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ağuş N, Yılmaz N, Medeni ŞS, Kuzucu L, Akgüre N. *Listeria monocytogenes*'e bağlı sepsis: Bir olgu sunumu, *ANKEM Derg* 2013;27(2):80-2.
2. Aktaş Z, Akman A, Bal Ç. *Listeria monocytogenes*'e bağlı sepsis: bir olgu sunumu, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(4):471-5.
3. Bartlett JG. *Listeria monocytogenes*, Johns Hopkins Antibiotic (ABX) Guide. http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540318/all/Listeria_Monocytogenes
4. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 3. baskı, s.553-63, Barış Yayınları, İzmir (2003).
5. Bowker K, Åhman J, Natås O, Nissan I, Littauer P, Matuschek E. Antimicrobial susceptibility testing of *Listeria monocytogenes* with EUCAST breakpoints: a multi-laboratory study. EUCAST fastidious micro-organisms. ECCMID; London: P676 (2012).
6. Cengiz AT. *Listeria* ve *Erysipelothrix*, "Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" s.399-408, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
7. Çelebi S, Hacımustafaoglu M. Altı yaşındaki çocukta *Listeria monocytogenes* menenjiti, *ANKEM Derg* 2004;18(3):166-7.
8. Demiroğlu Y.Z, Turunç T, Alışkan H, Çolakoğlu Ş, Erdoğan A.F, Arslan H. Toplum kökenli menenjit/meningoensefalitler: Beş yılın retrospektif değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1): 218-26. <http://dx.doi.org/10.5336/medsci.2008-8623>
9. Erdenizmenli M, Yapar N, Annagür A, Gülay Z, Çakır N, Yüce A. *Listeria monocytogenes* menenjitleri: Bir olgu nedeniyle, *İnfeksiyon Derg* 2002; 16(2):233-8.
10. Güçlü AÜ, Kılıç A, Küçükaraaslan A, Baysallar M, Doğanç L. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *Gülhane Tıp Derg* 2005;47(3):204-8.
11. Kara AA, Algur ÖF, Kaya M. Erzurum piyasasından temin edilen beyaz ve civil peynirlerden,

- Listeria türlerinin izolasyon ve identifikasyonu, *Tr. J. of Biology* 1999;23:331-7.
12. Midi İ, Ekinci G, Yarođlu S, Aktan S. Listeria monositogens'e bağlı beyin absesi: Olgu sunumu, *Fırat Tıp Derg* 2005;10(1):36-9.
 13. Pehlivanoğlu F, Yařar KK, şengz G. Beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2011; 25(1):1-5.
 14. Serter D, Bke AÇ, Yüksel E, Ertem E, Tombulođlu M. Fludarabin ile ilişkili bir Listeria monocytogenes menenjitisi olgusu, *KLİMİK Derg* 1998;11(2): 70-1.
 15. Tařdelen Fışgın N, Tanyel E, Zıvaloğlu M, Tülek N. Santral sinir sistemi infeksiyonları: çnc basamak bir niversite hastanesi deneyimi, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):169-74.
 16. Uysal HK, Ang . Süt ve süt ürünlerinden izole edilen listeria türleri, *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2003;33(2):163-9.
 17. Yılmaz E, Helvacı S, zakın C, Gürcan ř. Listeria monocytogenes menenjitisi tedavisinde imipenem, *İnfeksiyon Derg* 1999;13(2):293-5.