

## Listeriyoz ve İnfeksiyon Acilleri: Üç Olgu

### Listeriosis and Infectious Disease Emergencies: Three Cases

Onur ÖZGENÇ<sup>1</sup>, Seher Ayten COŞKUNER<sup>2</sup>, Melis DEMİRCİ<sup>3</sup>, Gülten SOP<sup>4</sup>, Meltem AVCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>4</sup> Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

#### ÖZET

*Listeria monocytogenes*, hamilelik dışındaki erişkinlerde, yaşamı tehdit eden bakteremi, sepsis ve meningoensefalitin önemli bir nedenidir; kalıcı organ ve doku hasarına ya da ölüme yol açabilecek bu hastalıklar acil yaklaşım gerektirdiklerinden, infeksiyon acillerini oluşturur. Toplumda sık görülmeyen bir hastalık olmasına karşın, iki ay içinde ardışık olarak tanı alan, üç erişkin invaziv listeriyoz olgusu tartışılmıştır. Yaşamı tehdit eden bu olgular erken tedavi gerektirdiğinden, bakteremi, sepsis ve santral sinir sistemi infeksiyonu olan hastaların antimikrobik tedavi kombinasyonuna, *L. monocytogenes*'e duyarlı bir ajanın eklenmesi, komplikasyonları önlemede ve hastalık prognozunu olumlu etkilemede önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** *Listeria monocytogene*; Listeriosis; Infection

#### SUMMARY

### Listeriosis and Infectious Disease Emergencies: Three Cases

Onur ÖZGENÇ<sup>1</sup>, Seher Ayten COŞKUNER<sup>2</sup>, Melis DEMİRCİ<sup>3</sup>, Gülten SOP<sup>4</sup>, Meltem AVCI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiolog, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylul, Izmir, Turkey

<sup>2</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Celal Bayar, Manisa, Turkey

<sup>4</sup> Clinic of Internal Medicine, Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

*Listeria monocytogenes*, is the causative agent of life-threatening bacteremia, sepsis, and meningoencephalitis in non-pregnant adults. Those infectious diseases feared to cause permanent organ and tissue damage and/or death and requiring immediate intervention are known as emergent infections. Although it is an uncommon disease in the community, three adult invasive listeriosis cases diagnosed in two consecutive months, were discussed. For patients suffering from life-threatening bacteremia, sepsis, and central nervous system infections and needing immediate therapy, it is important to add an antimicrobial agent susceptible to *L. monocytogenes* to prevent complications and improve the outcome of the disease.

**Key Works:** *Listeria monocytogenes*; Listeriyoz; İnfeksiyon

## GİRİŞ

*Listeria monocytogenes*, listerya türü mikro-organizmalar arasında tek insan patojeni olup, toplumda sık görülmeyen bir infeksiyon hastalığı etkenidir. Toplum sağlığı açısından da önemli olan gıda kaynaklı febril gastroenterit salgınlarında da rol alan bu bakteri, bazı özel hasta gruplarında ciddi infeksiyonların nedenini oluşturmaktadır. Bunlar genellikle yenidoğanlar, hamileler, yaşlılar, immünsüprese transplant alıcıları ve hücrelesim immün yanıtın bozulduğu hastalardır. Hamilelik dışındaki erişkinlerde, yaşamı tehdit eden bakteremi, sepsis ve meningoensefalitin önemli sebebidir. Kalıcı organ ve doku hasarına ya da ölüme yol açabilecek bu hastalıklar acil klinik yaklaşım gerektirdiklerinden, infeksiyon acillerini oluşturur<sup>[1-7]</sup>. Burada, infeksiyon acilleri açısından da önem taşıyan ve ender olarak görülmesine karşılık iki ay içinde ardışık olarak tanı alan, üç erişkin listeriyoz olgusu tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMLARI

Kasım-Aralık 2010 tarihlerinde kan kültürlerinden *L. monocytogenes* üretilen üç hastanın dosya bilgileri incelendi. Olguların demografik özellikleri, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Acil servise bilinç bulanık ya da kapalı olarak başvuran üç hastada ileri yaş (> 65) ve diabetes mellitus (DM) mevcuttu. Olgulardan birinde romatoid artrit (olgu 1), diğerinde (olgu 3) idiopatik trombositopenik purpura (İTP)'ya bağlı uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve hastalardan ikisinde (olgu 1 ve 2) prognozu ağırlaştırıcı faktör olarak, dekompanse kalp yetmezliği bulgularının olduğu görüldü. Acil olarak başvuran hastalardan ilkinin hipotermik, diğer iki olgunun ateşlerinin yüksek olduğu (> 39°C) ve olguların tamamında bakteremi varlığı saptandı. Olgulardan (olgu 1 ve 3) ikisinde sepsisin klinik ve laboratuvar bulguları gözlemlendi. Akut böbrek yetmezliği saptanan birinci olguya hemodiyaliz uygulandı ancak hasta yoğun bakımda izlendiği ilk gün kaybedildi. Kardiyak ritim bozukluğu, ağır pnömoni ve pansitopeniyle seyreden ikinci olgu, koroner yoğun bakıma yatışının üçüncü günü yaşam destek ünitesine sevk edilme aşamasında eksitus oldu. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ile sepsis komplikasyonlarının da geliştiği üçüncü olgu, iki hafta önce İTP'ye

bağlı epistaksis yakınmasıyla tedavi gördüğü iç hastalıkları kliniğinde izlendi. Epileptik nöbet geçirmesi sonucu çekilen kraniyal MR'de sol frontal lobda 16 mm boyutlarında beyin apsesiyle uyumlu görüntü saptandı.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında BacT/ALERT kan kültür sistemi kullanılarak üretilen bakteri ekimleri %5 koyun kanlı agarda 48 saat inkübe edildi. Çift kan kültürlerinden de soyutlanan üç izolat, inkomplet beta-hemoliz yapma, fakültatif anaerop, sporsuz, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif olma, gram-pozitif "difteroid" basil morfolojisi gösterme özellikleriyle değerlendirildi. Bu isolatlar Coryne API sistemi (bioMerieux, Fransa) ile *L. monocytogenes* olarak tanımlandı. Suşlar Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığında *L. monocytogenes* olarak konfirme edildi ve serogrup 4b olarak tiplendirildi

## TARTIŞMA

Odak saptanmayan bakteremi, sepsis listeriyozun erişkindeki en sık formudur. Yetişkin hastaların çoğunluğu immünsüprese hastalar veya yaşlı kişilerdir. Septik şoka bağlı hipotansiyon gelişebilir ve beyin ve/veya meninkslere yayılabilir. Bunun sonucunda santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu gelişebilir. Listeriya bakteremisinin tanısı sadece kan kültüründe üreme olursa konulabilir. *L. monocytogenes* beyin dokusuna ve özellikle de beyin sapına ve meninkslere tropizm gösterir. Erişkin listerya infeksiyonlarının %7.5'ini endokardit oluşturur. Bakteremi, hepatit, hepatik apse, kolesistit, peritonit, dalak apsesi, plöropulmoner infeksiyon, eklem infeksiyonu, perikardit, miyokardit, arterit ve endoftalmite yol açabilir. İnvaziv hastalık komplikasyonları, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), ARDS ve akut renal yetmezlikle birlikte rabdomiyoliz olarak bildirilmektedir<sup>[3-5,8]</sup>.

Üç olgu da bilinç bulanık ya da kapalı olarak acil servise getirildi. Olgu 1 akut böbrek yetmezliği komplikasyonu ile ilk gün kaybedildi. Ağır pnömoni ve kardiyak ritim bozukluğu olan olgu 2, yatışının üçüncü günü eksitus oldu. Komplike olmuş sepsis (ARDS, YDP) olarak izlenen, bir hafta sonra beyin apsesi saptanan olgu 3, altı hafta süreyle meropenem tedavisi aldı, MR'de apse görüntüsüyle uyumlu olarak tanımlanan lezyon 2 mm'lik boyutlara geriledi. İdame tedavisi olarak

**Tablo 1. Eğitim ve araştırma hastanesinde izlenen üç listeriyoz olgusunun özellikleri**

Demografik özellikler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Olgu (Yaş/Cinsiyet)	(74/Kadın)	(66/Kadın)	(77/Kadın)
Başvuru/Bilinç İzlendiği servis	Acil Servis/Bilinç bulanık Yoğun Bakım (YB)	Acil Servis/Bilinç kapalı Koroner YB	Acil Servis/Bilinç kapalı İç Hastalıkları
Altta yatan hastalıklar/ (önceki tedavi)	Diabetes mellitus Dekompanse kalp yet. KOAİ (Kortikosteroid)	Diabetes mellitus Dekompanse kalp yetmezliği Romatoid artrit (kortiko- steroid)	Diabetes mellitus İTP
Klinik tablo ve komplikasyonlar	Sepsis Akut böbrek yetmezliği Hepatit	Bakteremi Kardiyak ritim bozukluğu Pnömoni	Sepsis ARDS DİK Hepatit Beyin apsesi
Laboratuvar bulguları	Lökosit 8200/mm <sup>3</sup> Hb 11.8/mm <sup>3</sup> Trombosit 225.000/mm <sup>3</sup> Üre 324 mg/dL Kreatinin 2.8 mg/dL INR 1.7 CK 2500 U/L AST 267 U/L ALT 439 U/L Total bilirubin 3.1 mg/dL	Lökosit 2700/mm <sup>3</sup> Hb 6.2/mm <sup>3</sup> Trombosit 45.000/mm <sup>3</sup> Üre 57 mg/dL Kreatinin 1.4 mg/dL INR 1.1 CK 699 U/L AST 35 U/L ALT 16 U/L	Lökosit 36.100/mm <sup>3</sup> Hb 10.8/mm <sup>3</sup> Trombosit 36.000/mm <sup>3</sup> Üre 35 mg/dL Kreatinin 1.2 mg/dL D-Dimer 6337 µg FEU CK 122 U/L AST 520 U/L ALT 1435 U/L Total bilirubin 2.3 mg/dL PCO <sub>2</sub> 22.3 mmHg PO <sub>2</sub> 52.6 mmHg
Antimikrobik tedavi	Seftriakson	Ampisilin-sulbaktam	Meropenem
Prognoz	Eksitus (1. gün )	Eksitus (3. gün)	İyileşme

olguya 45 gün süreli oral trimetoprim-sülfame- toksazol (TMP-SMZ) uygulandı. Sonraki üç aylık izlemde infeksiyon tekrarı gözlenmedi.

Listeriya infeksiyonunun tedavisinde ilaç seçimi ve tedavi süresini belirleyen kontrollü çalışma yoktur. Elli yaşın üstündeki akut bakteriyel menenjitlerde beyin omurilik sıvısı (BOS) Gram yaymasında etkenin görülmediği ve eşlik eden pnömoni, otit, sinüzit ya da endokardit bulgularının saptanmadığı olgularda, başlangıç antimikrobik tedavisi ampisilin ya da TMP-SMZ içermelidir. Penisiline üstünlüğü tartışılır olmakla birlikte, ampisilin çoğunlukla tercih edilen bir ajandır. Beta-laktam antibiyotikler *Listeria* için bakteriyostatiktir ve gecikmiş (48 saat) bakterisidal aktivite gösterir. Aynı durum karbapenemler ve vankomisin için de geçerlidir. Sinerjik etkisinden dolayı bazı ya-

zarlar ampisiline gentamisin eklemeyi önerir. Bu endikasyon endokarditte ön plana çıkar. Penisilin bağlayan proteinler (PBP3)'e bağlanmadıkları için, sefalosporinler tedavide etkisizdir. Bazı kinolonlar ve rifampisin in vitro aktivite gösterir ancak bu ajanlarla tedavide yeterli klinik deneyim yoktur<sup>[2,4]</sup>.

Listeriya infeksiyonlarının tedavisinde SSS bulgusu olmasa bile, bu mikroorganizmanın SSS'ye afinitesi dolayısıyla antimikrobikler menenjit dozunda uygulanmalıdır. Menenjit olgularında önerilen tedavi süresi üç haftadır. Pozitif BOS bulguları olmayan bakteremiler iki hafta süreyle tedavi edilebilir. Beyin apsesi ve beyin sapı tutulumu olan hastalarda tedavi süresi en az altı hafta olmalıdır. İmmünsüprese hastalarda tedavi süresinin uzatılması öngörülebilmektedir. Bu çalışmada sunulan ilk iki olgu yaşam sürelerinin kısa olması dolayısıy-

la SSS enfeksiyonu yönünden araştırılmamıştır. Listeriya gastroenteriti kendi kendini sınırlar ve tedavi endikasyonu yoktur. Ender olarak gastroenteritin invaziv hastalığa yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>[4,9]</sup>.

Türk Medline Ulusal Sağlık Bilimleri Süreli Yayınlar Veri Tabanı'nda son 20 yılda insan listeriya enfeksiyonuyla ilgili yayınların taranmasında, ayrı ayrı sunulan 24 olgunun tamamının SSS listeriyozuna ait olduğu görülmüştür. Özakin ve arkadaşları 14 hastanın steril örneklerinden, 16 *L. monocytogenes* izolatu soyutlamışlardır<sup>[10]</sup>. PubMed taramasında Türkiye'den erişkin listeriyozu ile ilgili üç araştırma yazısına ulaşılabilmektedir. Erdem ve arkadaşları > 50 yaş erişkinlerde akut bakteriyel menenjitlerin %8,8'inde etken olarak *L. monocytogenes*'i göstermişlerdir<sup>[11]</sup>. Yıldız ve arkadaşları 1991-2002 yıllarında primer sepsis ve menenjit tanısıyla izlenen dokuz listeriyoz olgusu bildirmişlerdir<sup>[12]</sup>. Kayaaslan ve ark bir beyin sapı ensefaliti olgusu yayınlamışlardır<sup>[13]</sup>.

Yurdumuzdan bildirilen *L. monocytogenes* enfeksiyonu sınırlı sayıdadır. İki ay içinde tek bir merkezden üç olgu sunumu dikkat çekicidir. İzolatların üçünün de *L. monocytogenes* serotip 4b olarak konfirme edilmeleri, enfeksiyonun bölgemizde sporadik olarak varlığını desteklemektedir. Bu enfeksiyon, özellikle altta yatan hastalığı olan yaşlı ve immünsüprese konakta, enfeksiyon acilleri açısından da son derece önem taşımaktadır. Dolayısıyla bakteremi, sepsis ve SSS enfeksiyonu olan hastalarda antimikrobik tedavi kombinasyonuna, *L. monocytogenes*'e duyarlı bir ajanın eklenmesi, komplikasyonları önlemede ve hastalık prognozunu olumlu etkilemede bir yol haritası olmalıdır.

## TEŞEKKÜR

Araştırmacılar, *L. monocytogenes* izolatını serogrup 4b olarak tiplendiren, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı Ulusal Enterik Patojenler Laboratuvarı Sorumlusu Uzm. Dr. Belkıs Levent'e teşekkür eder.

## KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: listeria illnesses, deaths, and outbreaks - United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 7;62:448-52.
2. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med* 2011;39:227-36.
3. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1-11.
4. Lorber B. *Listeriamonocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dlin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:2707-714.
5. Painter J, Slutsker L. Listeriosis in humans. In: Ryser ET, Marth EH (eds). *Listeria, Listeriosis and Food Safety*. 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2007:85-109.
6. Topçu AW. Enfeksiyon acillerine klinik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri* 2009;2:1-9.
7. Mook P, O'Brien SJ, Gillespie IA. Concurrent conditions and human listeriosis, England, 1999-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17:38-43.
8. Muñoz P, Rojas L, Bunsow E, Saez E, Sánchez-Cambronero L, Alcalá L, et al. Listeriosis: an emerging public health problem especially among the elderly. *J Infect* 2012;64:19-33.
9. Sexton DJ, Kaplan SL. Clinical manif stations and diagnosis of *Listeria monocytogenes* infection. In: Gelfand MS (ed). *June* 2013; Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
10. Özakin C, Akalın H, Erbek S, Sınırtaş M, Uçar R, Küçükdoğan A ve ark. Steril örneklerden izole edilen *Listeria monocytogenes* üremelerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Cem Derg* 1999;29:51-3.
11. Erdem H, Kilic S, Coskun O, Ersoy Y, Cagatay A, Onguru P, et al. 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;16:1223-9.
12. Yıldız O, Aygen B, Esel D, Kayabas U, Alp E, Sumerkan B, et al. Sepsis and meningitis due to *Listeria monocytogenes*. *Yonsei Med J* 2007;48:433-9.
13. Kayaaslan BU, Akinci E, Bilen S, Gözel MG, Erdem D, Cevik MA, et al. Listerial rhombencephalitis in an immunocompetent young adult. *Int J Infect Dis* 2009;13:e65-7.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Onur ÖZGENÇ

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Bozyaka, İzmir-Türkiye

E-posta: [meltema1@hotmail.com](mailto:meltema1@hotmail.com)