

# *Streptococcus pyogenes*'e Bağlı Toksik Şok Sendromu: Postmortem Olgu Sunumu

## Toxic Shock Syndrome Due to *Streptococcus pyogenes*: Postmortem Case Report

Nihan ZİYADE,<sup>a</sup>  
Ceyhan KÜÇÜK,<sup>b</sup>  
Taner DAŞ,<sup>c</sup>  
Süleyman YILMAZ,<sup>b</sup>  
Nagehan PAKAŞTIÇALI,<sup>d</sup>  
Hasan NAZİK,<sup>d</sup>  
Sermet KOÇ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

<sup>b</sup>Morg İhtisas Dairesi,

<sup>c</sup>Histopatoloji Şubesi,

Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu,

<sup>d</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji AD,

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.11.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2014

*Bu çalışma, 6. Avrasya Enfeksiyon Hastalıkları  
Kongresi (24-27 Eylül 2014, Belgrad-  
Sırbistan)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Nihan ZİYADE

Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu,

Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

nihanziyade@gmail.com

**ÖZET** Öncesinde düşmeyen yüksek ateş hikâyesi olan iki buçuk yaşındaki kız olgu; yaklaşık 24 saat sonra evinde genel durumu kötüleşerek ölü bulunmuştur. Otopsi sonrası yapılan postmortem mikrobiyolojik incelemede, kalp kanı, beyin-omurilik sıvısı, plevra sıvısı, akciğer, dalak ve beyin dokularının kültürlerinde *Streptococcus pyogenes* üremiştir. Olgunun beyin ve dalak dokularından izole edilen *S. pyogenes* suşları *emm* gen dizi analizi yöntemiyle tiplendirilmiş ve suşların *emm1* genotipinde olduğu saptanmıştır. Olgunun ölüm sebebinin *S. pyogenes*'e bağlı streptokoksik toksik şok sendromu olduğu düşünülmüştür. İnvaziv streptokok enfeksiyonlarının kesin tanısı tam bir antemortem hikâye, otopsi ve mikrobiyolojik inceleme gerektirir. Özellikle ani ölüm olgularında enfeksiyonu düşündüren bir tek bulgu varlığında dahi mikrobiyolojik incelemeleri gerçekleştirmek için tereddüt edilmemelidir. İnvaziv enfeksiyon nedeni ile ölümlerde, spesifik patojenin belirlenmesinin halk sağlığı üzerindeki önemi çok büyüktür.

**Anahtar Kelimeler:** Adli bilimler; *Streptococcus pyogenes*; sepsis şok; otopsi

**ABSTRACT** A two and a half year-old female patient with a prior history of persistent high fever was found dead in her home after approximately 24 hours due to deterioration of her general condition. After the autopsy examination, the postmortem microbiological examination of blood, cerebrospinal and pleural fluids, the lung, spleen and brain tissues demonstrated a positive culture for *Streptococcus pyogenes*. *S. pyogenes* strains isolated from the brain and spleen tissues were identified by means of the *emm* gene sequence analysis and determined to have *emm1* genotype. The patient's cause of death was finally considered to be *S. pyogenes*-induced streptococcal toxic shock syndrome. The definitive diagnosis of invasive streptococcal infections requires a complete antemortem history and autopsy, in addition to microbiological examinations. In cases of sudden death in particular, one should not hesitate to carry out microbiological investigations, even if there were an individual finding suggestive of infection. In death due to invasive infection, the importance of public health to determine the specific pathogen is very large.

**Key Words:** Forensic sciences; *Streptococcus pyogenes*; septic shock; autopsy

**Türkiye Klinikleri J Foren Med 2015;12(1):28-32**

**S***treptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), A grubu streptokok tonsillofarenjitin en yaygın bakteriyel etkeni olup, ayrıca otitis media, impetigo, nekrotizan fasiit, bakteriyemi, sepsis ve toksik şok benzeri sendrom gibi hastalıklara yol açabilmektedir.<sup>1</sup> İlk olarak yara enfeksiyonu, erizipel ve puerperal sepsis etkeni olarak gösterilen bakteri, 1884 yılında Rosenbach tarafından *S. pyogenes* olarak adlandırılmıştır. Hücre duvarı polisakkaritine ('c' karbonhidratı) göre A grubu streptokok olarak adlandırılır.

lan *S. pyogenes*, hücre duvarında yer alan bazı proteinlerdeki (M protein, T protein) antijenik farklılıklarına göre serotiplere ayrılmaktadır. A grubu streptokoklar 0,6-1,0 µm büyüklüğünde, gram-pozitif, yuvarlak veya oval görünüşlü hücrelerdir. Optimal üreme ısıları 35-37°C arasında olup, zenginleştirilmiş besiyerlerinde (kan, serum vb.) oldukça iyi ürerler. Beta hemolitik özellikleri, %5-7 koyun kanı veya at kanı içeren besiyerlerinde gözlenir ve anaerobik ortamda, bu özelliklerinin çok daha belirgin olmasını sağlar.<sup>2</sup>

A grubu streptokoklar, özellikle 5-15 yaş arası çocuklarda görülen bakteriyel farenjit ve tonsillitin en yaygın rastlanan bakteriyel etkenidir. Okullar ya da askeri kışlalar gibi kalabalık ortamlarda her yaş grubunda enfeksiyonlara neden olabilir. Bu bakterinin doğal rezervuarı insandır; dolayısıyla insanların iç içe yaşama eğilimi gösterdiği sonbahar ve kış ayları, bu enfeksiyonların en sık görüldüğü dönemlerdir.<sup>3-5</sup> Asemptomatik farinks taşıyıcıları, antimikrobiyal tedavileri başarısız olan hastalar ve tekrarlayan A grubu streptokok enfeksiyonu geçirenler enfeksiyon kaynağı olarak bu bakterinin toplumda dolaşmasından sorumludurlar.<sup>6</sup>

A grubu streptokokların neden olduğu, nekrotizan fasiit, streptokokal toksik şok sendromu (STŞS) gibi ciddi enfeksiyonların insidansında, 1980'li yılların ortalarından itibaren artış kaydedilmiştir. Ayrıca, 1994-1995 yıllarından itibaren, özellikle M3 serotipine bağlı invaziv hastalık salgınları dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilmektedir. Bu salgınlarda, non-spesifik hastalık olgularının rezervuar rolü olduğu ileri sürülmektedir.<sup>3,7</sup> Ciddi bir invaziv enfeksiyon olan STŞS, esas olarak erişkinlerde tanımlanmış olmakla birlikte, çocuklarda da bildirilmiştir; çocuklardaki olguların %50'sinde A grubu streptokokların vücuda girişi farinks, deri veya vajen yoluyla olmuştur.<sup>3,5</sup>

Adli otopsi için gönderilen enfeksiyon şüphesi bulunan ölüm olgularında postmortem aseptik teknik ile numuneler alınarak, postmortem mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmektedir. Çalışmanın amacı, mikrobiyolojik kültür yöntemleri ile enfeksiyona neden olan etkenin izole edilmesi ve enfeksiyonun postmortem tanısının konulmasıdır.

## OLGU SUNUMU

İki buçuk yaşındaki kız olgunun hastane evrakı ve ifadelerine göre; olaydan bir gün öncesinde düşmeyen yüksek ateş sebebiyle hastane başvurusu olduğu, soğuk uygulama yapılarak, ateş düşürücü ilaç verildiği söylenmektedir. Ayakta tedavisi düzenlenerek evine gönderilen hastanın yaklaşık 24 saat sonrasında evinde genel durumunun kötüleşerek ölü bulunduğu belirtilmiştir.

Yapılan otopside harici muayenesinde; 100 cm boyunda, 14 kg ağırlığında, iki-üç yaşlarındaki kız çocuk cesedinde ölü katılığının devam ettiği, ölü lekelerinin vücut ön ve arka yüzde oluşmuş olduğu ve ölü lekeleri içerisinde yaygın noktasal peteşiyal kanamalar olduğu görülmüştür. İç muayenesinde; beyin, beyincik yüzeylerinde ıslak, parlak ödemli görünüm saptanmıştır. Göğüs boşluğu açıldığında sağ göğüs boşluğundan 150 mL, sol göğüs boşluğundan 10 mL, perikard boşluğundan 8 mL kirli sarı renkte sıvı boşaltılmıştır. Akciğer yüzeylerinin ıslak, parlak, ödemli, loblar arasında peteşiyal kanamalar olduğu ve sıkılaşma kanlı köpüklü sıvı çıkışı görülmüştür. Böbrek boyutlarının normale göre büyük olduğu saptanmış, böbrek üstü bezi kesitlerinde kanlı görünüm izlenmiştir. Diğer organlarda makroskopik patolojik özellik görülmemiştir. Yapılan kimyasal analizlerde kanda alkol (etanol ve metanol) bulunmadığı, ibuprofen, parasetamol, difenilhidramin, psödoefedrin/efedrin bulunduğu, safrada ibuprofen metaboliti ve parasetamol bulunduğu tespit edilmiştir.

Postmortem histopatolojik incelemede akciğerde taze lobüler pnömoni, irinli bronşit, hafif ödem, mononükleer iltihabi hücre artışı, konjesyon, karaciğerde portal alanlarda artmış mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, dalakta akut splenit, ince barsakta kronik aktif inflamasyon saptanmıştır.

Otopsi sonrası yapılan postmortem mikrobiyolojik incelemede, kalp kanı, beyin-omurilik sıvısı, plevra sıvısı, akciğer, dalak ve beyin dokularının kültürlerinde *S. pyogenes* üremiş, plevra sıvısı, akciğer, dalak ve beyin dokusu mikroskopik incelemede; Gram-boyamada yoğun polimorf

nüveli lökositler ve zincir yapmış gram-pozitif koklar tespit edilmiştir. Suşların tanımlanmasında; koloni morfolojisi, beta-hemoliz, Gram boyama, katalaz testi, basitrasin (0,04 U) (Becton Dickinson, ABD) duyarlılığı ve lateks aglutinasyon (Plasma-Tec, Birleşik Krallık) testlerinden faydalanılmıştır. Ayrıca, mini API 32 Strep (BioMerieux, Fransa) yarı otomatize tanımlama sistemi ile tür düzeyinde tanımlanmıştır. Postmortem serum örneğinden bakılan prokalsitonin değeri 110,94 ng/mL saptanmıştır. Olgunun ölüm sebebinin *S. pyogenes*' e bağlı STŞS olduğu düşünülmüştür.

Bakterinin önemli virülans faktörü olan M proteini, *emm* geni tarafından kodlanmakta ve bu gen epidemiyolojik çalışmalarda genotiplendirme amacıyla kullanılmaktadır. Bu olgunun beyin ve dalak dokularından izole edilen *S. pyogenes* suşlarının M proteini *emm* gen dizi analizi yöntemiyle tiplendirilmiştir. *Emm* geni amplifikasyonu ve dizilenmesi, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocols.htm>) protokolünün önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Dizileme için Applied Sekanslama Biyosistemi (ABI 310) (Applied Biosystems, ABD) kullanılmış, elde edilen sonuç "National Centre for Biotechnology Information (NCBI)" gen bankasındaki "Blast" programı kullanılarak karşılaştırılmıştır. *emm* tiplerinin belirlenmesinde de CDC'nin *emm* dizi veri bankasındaki referans diziler kullanılmıştır. Olgunun beyin ve dalak dokularından izole edilen *S. pyogenes* suşlarının her ikisinin de *emm* 1.0 genotipinde olduğu saptanmıştır.

## TARTIŞMA

STŞS, herhangi bir streptokoksik enfeksiyona bağlı olarak gelişen ani başlangıçlı şok ve organ yetmezliği tablosudur. İnvaziv streptokoksik enfeksiyonlarının klinik bulguları çok spesifik değildir. Olguların bir bölümünde ateş, hâlsizlik, miyalji gibi influenza benzeri semptomların yanı sıra, izleyen 24-48 saat içinde gelişen hipotansiyon ile karakterizedir. Bazı olgularda ise STŞS'ye özgü semptom ve bulguların yanı sıra ani başlangıçlı şok ve organ yetmezliği tablosu gelişmektedir. STŞS'de mortalite oranı %80'dir ve sıklıkla şok ve solunum

yetmezliğine bağlıdır.<sup>8</sup> Bu olgudan edinilen bilgilere göre klinik öyküsünde ateş ve grip benzeri semptomlar bulunmakta idi. Olgu semptomatik tedavisi yapıp eve gönderildikten sonra genel durumu hızla kötüleşerek 24 saat içinde kaybedilmiştir.

Ani ölümlerin büyük çoğunluğu sınırlı sayıda mekanizmayla oluşur. Bunların başında hemoraji, sepsis ve iskemi/aritmi gelir. Makroskopik bulguların ipucu vermediği durumlardan sadece mikroskopik inceleme ile nedene yönelik çok az ek bilgi elde edilebilir. Ölüm nedeninin sepsis olduğu durumlarda bazen pozitif bir kan kültürü otopsi sonrası elde edilen tek anlamlı bulgu olabilmektedir.<sup>9</sup>

Postmortem mikrobiyolojik çalışmalar, dünyada ilk kez 1900'lü yılların başında cerrahi aseptik tekniklerin geliştirilmesiyle ölüm sebebine yönelik kültür analizleriyle başlamıştır.<sup>10</sup> Postmortem mikrobiyolojik çalışmalar klinikteki kadar yaygın olmasa da araştırılmaya devam etmiş ve otopsielerde kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Postmortem mikrobiyolojik analizlerin otopsi olgularında kullanımının artmasıyla birlikte sonuçlarının güvenilirliği ve otopsi tanısındaki değeri giderek tartışılmaya başlanmıştır. Transplantasyonda kadaverik dokuların kullanımı, enfeksiyon hastalığına bağlı ölümlerde etkenin tespiti (lokalize/salgın enfeksiyon), ani bebek ölümleri, adli şüphesi olan ölüm olguları, toplu/kuşku lu besin zehirlenmeleri, malpraktis davaları, antemortem tanının doğrulanması, tedavinin değerlendirilmesi ve araştırma amacıyla kullanılan postmortem mikrobiyolojik analizler, enfeksiyona bağlı ölümlerin çokluğu nedeni (pnömoni, menenjit vs.) ile önemlidir.<sup>11,12</sup> Postmortem mikrobiyolojik incelemelerin klinik hikâye, otopsi bulguları ve histopatolojiyle birlikte değerlendirildiğinde otopsi tanısına katkısı yadsınamaz bir gerçektir.<sup>13</sup>

Bizim merkezimizde özellikle ani bebek ve çocuk ölümü olgularında ve enfeksiyon kuşku su olan ölümlerde hem adli soruşturmanın bir parçası olarak hem de sorumlu etkenin saptanması için postmortem mikrobiyolojik incelemeler yapılmaktadır. Olgunun postmortem alınan kan, beyin-omurilik sıvısı, plevra sıvısı, akciğer, dalak ve beyin dokusu kültürlerinde *S. pyogenes* üremiştir. Ay-

rica, postmortem yapılan histopatolojik incelemede de akciğer, dalak, karaciğer ve ince barsaklarda enfeksiyonu destekleyici bulgular saptanmıştır. Yine, yüksek saptanan prokalsitonin değeri ile birlikte üretilen mikroorganizma da STŞS tanısını desteklemektedir.

A grubu streptokok enfeksiyonları en sık akut farenjit tablosuyla kendini göstermekle birlikte; bu mikroorganizmalar sahip oldukları çok sayıda virülans faktörleriyle ölüme yol açan ciddi invaziv enfeksiyonlara neden olabilirler. Bakterinin protein yapısındaki virülans faktörleri doku invazyonu, yıkımı ve antifagositozundan sorumludur. Buna ek olarak bakterinin salgıladığı streptokokal pirojenik ekzotoksinler (SPE), süperantijen olarak davranır ve lethal toksik şok sendromunu da içine alan çeşitli klinik sendromlara sebep olurlar. İnvaziv A grubu streptokok enfeksiyonunun tanısı; mikroorganizmanın steril bölgelerin bakteriyel kültürlerinden izole edilmesine dayanır. Grup A streptokoklar üst solunum yollarında normal flora elemanı olarak bulunabilmelerine rağmen; pozitif kültür her zaman klinik olarak önemli kabul edilmelidir. Ayrıca, akut glomerülonefrit ve romatizmal ateş gibi poststreptokoksik hastalıklar akut enfeksiyon sonrası önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir.<sup>14</sup>

Bakterinin majör yapısal virülans faktörü olan M proteini, fagositozu önleyen bir hücre duvarı proteinidir. Bugün antijenik açıdan veya *emm* genindeki nükleotidler açısından farklılık gösteren 120'den fazla M tipi tanımlanmıştır.<sup>15</sup> M proteininin üretimi *emm* geni tarafından kodlanmaktadır. *S. pyogenes* suşları *emm* genotipine göre sınıflandırılmaktadır. *emm* geni dizisi günümüzde standart olarak DNA sekans analizi yöntemi ile belirlen-

mekte ve epidemiyolojik çalışmalarda genotiplendirme amacıyla kullanılmaktadır. Türkiye'de çeşitli illerde yapılan çalışmalarda en sık saptanan genotipin *emm* 1 (%25,1) olduğu görülmektedir.<sup>16</sup> Bizim vakamızda da yapılan analiz sonucu beyin ve dalak dokularından izole edilen *S. pyogenes* suşlarının *emm* 1 genotipinde olduğu saptanmıştır. M protein tüm *S. pyogenes* suşları tarafından üretilmekte ve konak organizmada koruyucu bağışıklığa neden olduğundan aşı çalışmaları için de uygun bir molekül olarak değerlendirilmektedir.<sup>16</sup> Aşılardan biri 26-valanlı, diğeri ise 30-valanlı olup, streptokoksik farenjit ve invaziv enfeksiyonlara neden olan *emm* tiplerini kapsamaktadır. Türkiye'de saptanan genotipleri genel anlamda kapsadığı görülmektedir.<sup>16</sup>

Sonuç olarak; invaziv streptokok enfeksiyonlarının kesin tanısı tam bir antemortem hikâye, otopsi ve mikrobiyolojik inceleme gerektirir. Özellikle ani ölüm olgularında enfeksiyonu düşündüren bir tek bulgu varlığında dahi mikrobiyolojik incelemeleri gerçekleştirmek için tereddüt edilmemelidir. Vakanın hikâyesi ve otopsi bulguları da kültür alınmasının uygun olup olmadığı konusunda yardımcı olacaktır. İnvaziv enfeksiyon nedeni ile ölümlerde bulaşıcı ajanın saptanması ve belgelenmesi epidemiyolojik araştırmalar için önemlidir. A grubu streptokok enfeksiyonu nedeni ile ölümlerde, kişinin ailesi ve yakın teması maruz kalan kişiler de hastalık belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca A grubu streptokok enfeksiyonunun otopside tanısının konulması kreş, huzurevi, hastane koşu gibi toplu yaşama alanlarında başkalarını da tehdit eden bir salgının habercisi olabilir. Bu durumda spesifik patojenin belirlenmesinin halk sağlığı üzerindeki önemi çok büyüktür.

## KAYNAKLAR

1. Arslan U, Oryaşın E, Eskin Z, Türkdäği H, Findik D, Tuncer I, et al. [Distribution of *emm* Genotypes and Antibiotic Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* strains: analogy with the vaccine in development]. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):318-23.
2. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 3rded. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2004. p.347-422.
3. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6thed. Philadelphia: Elsevier Churchill-Livingstone; 2005. p.2362.
4. The Gram-Positive Cocci Part-II: Streptococci, Enterococci, and the Streptococcus Like Bacteria. Chapter 13. In: Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al., eds. *Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology*. 6thed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p.673.

5. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(3):470-511.
6. Kreikemeyer B, Klenk M, Podbielski A. The intracellular status of *Streptococcus pyogenes*: role of extracellular matrix-binding proteins and their regulation. *Int J Med Microbiol* 2004;294(2-3):177-88.
7. Cockerill FR 3rd, Schlievert PM, Musser JM. Epidemiology of invasive streptococcal infections. *J Infect Dis* 1998;177(6):1773-4.
8. Endeman H, Ligtenstein DA, Oudemans-van Straaten HM. Spontaneous perforation of cystic duct in streptococcal toxic shock syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:338.
9. Rosai J. Central Nervous System. In: Rosenblum MK, ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9<sup>th</sup> ed. Edinburgh, New York: Mosby; 2004. p.2418-9.
10. Caplan MJ, Koontz FP. Cumitech 35, Postmortem Microbiology. In: McCurdy BW (Coordinating ed). *The Microbiology of Postmortem Tissues*. Washington DC: ASM Press; 2001. p.1-22.
11. Tsokos M, Püschel K. Postmortem bacteriology in forensic pathology: diagnostic value and interpretation. *Leg Med (Tokyo)* 2001; 3(1):15-22.
12. Roberts FJ. Procurement, interpretation and value of postmortem cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(12):821-7.
13. Breeze RG, Budowle B, Schutzer SE. [Microbial forensics]. Anđ Ö, çeviri editörü. *Adli Mikrobiyoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p.187-208
14. *Streptococcus, enterococcus and similar organisms*. In: Forbes BA, Sahn DF, Weissfeld AS, eds. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 11<sup>th</sup>ed. St Louis, MO: Mosby; 2002.
15. Holm-Delgado MG, Allard R, Pilon PA. Invasive group A streptococcal infections, clinical manifestations and their predictors, Montreal, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2005;11(1):77-82.
16. Mengelođlu FZ, Taş T. [The distribution of emm genotypes in *Streptococcus pyogenes* strains and vaccine compliance in Turkey]. *Yeni Tıp Dergisi* 2014;31(1):15-6.