



İrem Akın Şen,
Cem Şen

Koronavirüs Hastalığı-2019 Hastasında Tosiluzumab Kullanımı Sonrası Gelişen *Cedecea Davisae* Bakteriyemisi

Cedecea Davisae Bacteraemia after Tocilizumab Usage for Coronavirus Disease-2019 Treatment

Geliş Tarihi/Received : 05.01.2021
Kabul Tarihi/Accepted : 11.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

İrem Akın Şen
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Erzurum,
Türkiye

Cem Şen
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Erzurum, Türkiye

Uzm. Dr. İrem Akın Şen (✉),
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Erzurum,
Türkiye

E-posta : driremakens@hotmail.com

Tel. : +90 505 626 05 18

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-5402-4636

ÖZ *Cedecea davisae* (*C. davisae*) Gram-negatif, sporsuz, hareketli, çubuk şeklinde Enterobacteriaceae ailesine ait bir bakteridir. *Cedecea*, Enterobacteriaceae ailesinin yeni üyelerindedir. Bazı antibiyotiklere karşı doğal dirençleri nedeniyle, klinik cevap öngörülemeyebilir, bu da immünoöprese hastalarda *Cedecea* enfeksiyonunun yönetimini zorlaştırır. Nadiren invaziv enfeksiyonun nedeni olarak bildirilmiştir. İleri yaştaki hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde sadece 13 *C. davisae* bakteriyemi olgusu bildirilmiştir. Bu makalede, koronavirüs hastalığı-2019 tedavisinde kullanılan tosiluzumab sonrası gelişen *C. davisae* bakteriyemi olgusu ve ardından literatürün kısa bir derlemesi sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, tosiluzumab, *Cedecea davisae*, sepsis, bakteriyemi

ABSTRACT *Cedecea davisae* (*C. davisae*) is a Gram-negative, non-sporulating, motile rod-shaped bacterium of the Enterobacteriaceae family. *Cedecea* are new members of the Enterobacteriaceae family. Because of their inherent resistance to some antibiotics, the clinical response could be unpredictable, making the management of *Cedecea* infection challenging in immunocompromised patients. They have rarely been reported as causes of invasive infection. *Cedecea* can cause opportunistic infections in elderly patients. To the best of our knowledge, only 13 cases of *C. davisae* bacteraemia have been reported in literature. In this article, we report a case of *C. davisae* bacteraemia developed after the usage of tocilizumab for coronavirus disease-2019 treatment. A brief review of the literature is also presented in this article.

Keywords: COVID-19, tocilizumab, *Cedecea davisae*, sepsis, bacteraemia

Giriş

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan *Cedecea davisae* (*C. davisae*), gram-negatif, oksidaz negatif, lipaz pozitif, sportif olmayan hareketli çubuk şeklindeki bakterilerdir (1). Balgam (en yaygın kaynak), idrar, kutanöz ve oral ülserler, skrotal apseler, periton diyaliz sıvısı ve safra kesesi gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilmişlerdir. *Cedecea*, birçok komorbid hastalığı olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış ileri yaştaki hastalarda fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Altı sub-grubu bulunmaktadır (3). *Cedecea* türleri gastrointestinal kanalda kolonize halde bulunurlar, kolistine direnç gösterirler (4,5).

Literatür tarandığında; nadiren pnömoni, üriner enfeksiyon ve kan dolaşımı enfeksiyonu olguları bildirilmiştir. Sıklıkla balgamdan daha az sıklıkta ise kandan izole edilmektedir (3,6,7). Türkiye'den bildirilen olgularda pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak saptanmıştır. Bu makalede, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) tedavisinde kullanılan tosiluzumab sonrası gelişen *C. davisae* bakteriyemi olgusu tartışılacaktır.

Olgu Sunumu

Altmış beş yaşında erkek hasta; kalp yetmezliği ve diabetes mellitusu dışında başka bilinen hastalığı

bulunmamaktadır. Hasta; bulantı kusma ve öksürük şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Bakılan rutin tetkiklerinde kan şekeri >500 mg/dL olması üzerine diyabetik ketoasidoz ön tanısı ile servise yatırılmıştır. Hastanın servisteki takiplerinde solunum sıkıntısı, ateşi ve desatüre olması nedeniyle göğüs hastalıklarına danışılmış COVID-19 düşünülerek kombine burun ve nazofarengeal sürüntü örneği gönderilmiştir. Test sonucu pozitif gelen hastanın 3. basamak yoğun bakım ihtiyacı olması nedeniyle tarafımızca devir alınmıştır. Hastamız yoğun bakıma yatırılırken; yapılacak tüm işlemler hakkında bilgi verilmiştir. Hasta ve hasta yakınlarından tüm işlemler için yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Hastanın Glasgow Koma skoru (GKS): E4 M6 V5, genel durumu orta-kötü, oryante koopere, vital bulguları; TA: 148/90, nabız: 114, solunum sayısı: 38, ateş: 36,7; fizik muayenede solunum sesleri kaba, yer yer bilateral ronküsleri mevcut, batin normal bombelikte, barsak sesleri nomoaktif olup hastanın takiplerine başlandı. Enfeksiyon hastalıklarına danışılarak hastaya hidroksiklorokin ve favipiravir başlandı. Hastanın alınan kan gazında derin hipoksisinin olmaması nedeniyle öncelikle non-invaziv mekanik ventilasyon başlandı. Hastanın tüm kültürleri gönderilerek; prokalsitonin: 52,01 ng/mL, C-reaktif protein (CRP): 161 mg/L olması nedeniyle ampirik olarak piperasilin-tazobaktam başlandı.

Takiplerinde hasta desatüre olması nedeniyle yoğun bakımda yatışının 2. gününde entübe edilerek invaziv mekanik ventilatör desteğine başlandı. Hastanın mekanik ventilatördeki fraksiyonel oksijen: 80, pozitif end-ekspiratuar basınç: 10 olup kan gazındaki parsiyel oksijeni 61,2 olması nedeniyle 2x6 saat prone pozisyona başlandı. Hastanın devam eden takiplerinde antibiyoterapisi, beslenmesi, gerekli destek tedavilerine devam edildi.

Hastanın entübasyonunun 6. gününde ateşi olması üzerine tüm kültürleri tekrarlandı. Aynı zamanda genel durumu giderek kötüleşen hastaya pozitif inotrop tedavi başlandı. Tekrar enfeksiyon hastalıklarına danışılan hastanın antibiyoterapisi meropenem ve tigesikline genişletildi; CRP yüksekliği, ferritin yüksekliği, lenfopeni ve karaciğer enzim yüksekliği mevcut olup hastanın kan, idrar ve trakeal aspirat kültüründe üreme olmaması, prokalsitonin değerinin gerilemiş olması ve kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle makrofaj aktivasyon sendromu düşünülerek hastaya tosiluzumab 400 mg 1x1 100 cc mediflex içinde 1 saatte gitmek üzere başlanması önerildi. Önerilen tedaviler uygulandı.

Takiplerinde oksijen ihtiyacı artarak devam eden hasta; ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) açısından kalp-damar cerrahisi kliniğine danışıldı. Hasta entübasyonunun 7. gününde ECMO'ya bağlandı.

ECMO'nun 2. gününde ateşi olup kültürleri tekrarlandı. Hasta, ECMO'ya bağlanmadan alınan kan kültüründe "*C. davisae*" üremesi saptandı. Hastaya pozitif inotrop başlandı. Kültür-antibiogramda tüm antibiyotiklere dirençli saptanması üzerine enfeksiyon hastalıkları colimycin ve fosfomisin başlanmasını önerdi. Önerilen antibiyotikler başlandı. Hastanın genel durumu ve vitalleri giderek bozuldu. ECMO'nun 4. gününde hasta septik şoktan kaybedildi.

Tartışma

Cedecea cinsi, Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesidir. Adı, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Center for Disease Control and Prevention) "CDC" kısaltmasından gelir ve burada ilk izole edilen grubu "Enterik Grup 15" tir (8). *Cedecea* cinsi altı türden oluşur. Bunlardan üçü, *C. davisae*, *Cedecea lapagei* ve *Cedecea neteri* (eski adıyla *Cedecea türleri* 4 veya *Cedecea türleri* 002) tamamen tanımlanmış ve Amerikan bakteriyolog Dr. Betty R. Davis, İngiliz bakteriyolog Dr. Stephen P. Lapage ve Amerikalı doktor-mikrobiyolog Dr. Erwin Neter, Enterobacteriaceae ailesine önemli katkılarda bulunmuştur (9). Kalan üç isimli tür, *Cedecea* 001 (aynı zamanda *Cedecea* 3 olarak da bilinir), *Cedecea* 012'dir (aynı zamanda *Cedecea* 5 olarak da bilinir) ve *Cedecea* 6 olarak isimlendirilmişlerdir.

Tür ilk olarak 1977'de, onu Enterobacteriaceae cinsi altında sınıflandıran bir grup mikrobiyolog tarafından tanımlandı. Organizmanın lipaz pozitif, DNaz ve jelatin negatif olduğu tespit edildi. Colistin ve sefalotine dirençli idiler (10). 1981'de *Cedecea*, fenotipik olarak ailenin diğer üyelerinden farklı olduğu ve adı verildiği için Enterobacteriaceae ailesinin ayrı bir cinsi olarak belirlenmiştir.

Cedecea türü bakterilerin hastalık yapıcı etkisi tam olarak bilinmemektedir. İmmünoşüpre ya da çoklu yandaş hastalığı olan geriatrik hastalarda (yaş >60 yıl), *Cedecealar*ın kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömöni neden olduğu bilinmektedir (11). *Cedecea* türü organizmalar Enterobacteriaceae ailesinin sub-grubudur. Bu türler gibi asidik olmayan ortamda daha iyi çoğalırlar. Gram ve oksidaz negatiftirler. DNA ve jelatini hidrolize edemezler (12,13). *Cedecealar* barsak ve solunum yollarında yerleşirler, insanda deri flora elemanı değildir (14). Kan, balgam, deri ve mukus

membran ülserleri ve sindirim sistemi örneklerinden izole edilmişlerdir. Ancak bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar az sayıda görülmektedir (7,15-18). Bakteriyemi olguları nadir olarak bildirilmiştir.

Cedecea spp. izole edilen hastaların çoğu immünoşüpre hastalardır (5). Balgam, safra kesesi, dekübitler ve apseler türün izole edildiği kaynaklardan bazılarıdır. Geçmişte belgelenen pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis gibi enfeksiyonlar nadirdir ve büyük ölçüde lapagei ve neteri türlerinden kaynaklanmıştır. *C. davisae*, bildirilen bakteremi olgularının çok azından izole edilmiştir (19).

Bilinen ilk *C. davisae* bakteriyemi olgularından biri Perkins ve ark. (10) 1986'da organizmayı balgam, santral venöz ve Swan-Ganz kateterlerinden izole etmesi ile ortaya çıkmıştır. Hastanın balgamında mikroorganizma üremesi olup pnömonisinin olmaması; enfeksiyonun hastanın kendi florasından elde edildiği düşündürmekte idi. Çoğu durumda, *Cedecea* ile enfeksiyonu olan hastaların kontrolsüz diabetes mellitus, böbrek nakli, kronik böbrek yetmezliği, kronik bronşit veya altta yatan bir malignite ile bağışıklığı zayıfladığı dikkati çekmektedir. Daha önce bildirilen olgulara dayanarak, organizmanın izole edildiği kateterlerin varlığı ile de bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu organizma hakkındaki mevcut bilgilerimiz, sadece daha önce bildirilen birkaç olgudan elde edilmiştir ve bu durum, enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir doğaya işaret etmektedir (19).

Türkiye'den daha önce bildirilen dört olgu bulunmaktadır. Bunlardan biri *C. lapagei*'nin sebep olduğu pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu iken, diğeri *C. davisae*'nin neden

olduğu atrofik rinit ve en son olarak da bir bakteriyemi olgusudur (3,6,7,20). Bizim olgumuzda ülkemizde görülen 2. bakteriyemi olgusu COVID-19 tedavisinde tosiluzumab kullanımından sonra ortaya çıkan ilk olgudur ve eldeki sınırlı literatüre katkıda bulunmaktadır.

Tür, geniş bir antibiyotik spektrumuna karşı doğal bir dirence sahip olduğundan, yönetimi, özellikle bağışıklığı zayıflamış bireylerde zordur. Bu nedenle, *C. davisae*'nin bulaşma şekli, enfeksiyon spektrumu ve tedavi seçeneklerindeki rolünü anlamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Etik

Hasta Onamı: Hasta ve hasta yakınlarından tüm işlemler için yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.A.Ş., C.Ş., Konsept: İ.A.Ş., Dizayn: İ.A.Ş., Veri Toplama veya İşleme: İ.A.Ş., C.Ş., Analiz veya Yorumlama: İ.A.Ş., C.Ş., Literatür Arama: İ.A.Ş., C.Ş., Yazan: İ.A.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Peretz A, Simsolo C, Farber E, Roth A, Brodsky D, Nakhoul F. A rare bacteremia caused by *Cedecea davisae* in patient with chronic renal disease. *Am J Case Rep* 2013;14:216-8.
- Ammenouche N, Dupont H, Mammeri H. Characterization of a novel AmpC β -lactamase produced by a carbapenem-resistant *Cedecea davisae* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6942-5.
- Bayır Ö, Yıldırım GA, Saylam G, Yüksel E, Özdek A, Korkmaz MH. Atrophic rhinitis caused by *Cedecea davisae* with accompanying mucocoele. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2015;25:249-53.
- Berkowitz FE, Metchock B. Third generation cephalosporin-resistant gram-negative bacilli in the feces of hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:97-100.
- Biswal I, Hussain NA, Grover RK. *Cedecea lapagei* in a patient with malignancy: Report of a rare case. *J Can Res Ther* 2015;11:646.
- Ağca H, Bozkurt M. A pneumonia case caused by *cedecea lapagei*. *J Clin Anal Med* 2014;5:147-8.
- Yetkin G, Ay S, Kayabaş U, Gedik E, Güçlüer N, Çalışkan A. *Cedecea lapagei*'nin neden olduğu bir pnömoni olgusu [A pneumonia case caused by *Cedecea lapagei*]. *Mikrobiyol Bul* 2008;42:681-4.
- Janda JM, Abbott SL. *The Enterobacteria*. Washington: ASM Press; 2006. Uncommon enterobacterial genera associated with clinical specimens; pp. 357-9. [Google Scholar]
- Dalamaga M, Pantelaki M, Karmaniolas K, Matekovits A, Daskalopoulou K. Leg ulcer and bacteremia due to *Cedecea davisae*. *Eur J Dermatol* 2008;18:204-5.
- Perkins SR, Beckett TA, Bump CM. *Cedecea davisae* bacteremia. *J Clin Microbiol* 1986;24:675-6.
- Çekin Y, Kızılateş F, Dolu S, Öztoprak N, Çekin AH. The first urinary tract infection caused by *Cedecea lapagei*: a case report and review of the literature. *Gaziantep Med J* 2014;20:193-5.
- Lambiase A, Raia V, Del Pezzo M, Sepe A, Carnovale V, Rossano F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis* 2006;6:4.
- Peretz A, Simsolo C, Farber E, Roth A, Brodsky D, Nakhoul F. A rare bacteremia caused by *Cedecea davisae* in patient with chronic renal disease. *Am J Case Rep* 2013;14:216-8.
- Bae BH, Sureka SB. *Cedecea davisae* isolated from scrotal abscess. *J Urol* 1983;130:148-9.
- Aguilera A, Pascual J, Loza E, Lopez J, Garcia G, Liaño F, et al. Bacteraemia with *Cedecea neteri* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1995;71:179-80.
- Farmer JJ 3rd, Sheth NK, Hudzinski JA, Rose HD, Asbury MF. Bacteremia due to *Cedecea neteri* sp. nov. *J Clin Microbiol* 1982;16:775-8.
- Dalamaga M, Karmaniolas K, Arsenis G, Pantelaki M, Daskalopoulou K, Papadavid E, et al. *Cedecea lapagei* bacteremia following cement-related chemical burn injury. *Burns* 2008;34:1205-7.
- Davis O, Wall BM. "Broom straw peritonitis" secondary to *Cedecea lapagei* in a liver transplant recipient. *Perit Dial Int* 2006;26:512-3.
- Kanakadandi VS, Sarao MS, Cunningham JM. A Rare Case of *Cedecea Davisae* Bacteremia Presenting as Biliary Sepsis. *Cureus* 2019;11:e5298.
- Hassu ÖK, Çelik İ. *Cedecea lapagei*'nin Neden Olduğu Nadir Bir Bakteremi Olgusu. *FLORA* 2018;23:88-91.