



COVID-19 ve Bakteriyel Ko-İnfeksiyon: *Fusobacterium* Bakteriye misisi

COVID-19 and Bacterial Co-Infection: *Fusobacterium* Bacteremia

Ahmet Mert CAVNAR¹(iD), İrem AKDEMİR KALKAN¹(iD), Mehmet Serhat BİRENGEL¹(iD), Ebru EVREN²(iD),
Zeynep Ceren KARAHAN²(iD)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İbni Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Ankara, Türkiye

Makale atfı: Cavnar AM, Akdemir Kalkan İ, Birengel MS, Evren E, Karahan ZC. COVID-19 ve bakteriyel ko-İnfeksiyon: *Fusobacterium* bakteriye misisi. FLORA 2021;26(2):334-7.

ÖZ

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) ilk olarak Çin'in Wuhan Wuhan şehrinde Aralık 2019'da görülen ve sonrasında pandemiye sebep olarak tüm dünyayı etkisi altına alan viral enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın seyri belirtisiz olabileceği gibi ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Bazı COVID-19 hastalarında çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar sürece eşlik edebilir. Bu olguda COVID-19 tanısı alan bir hastada eşlik eden *Fusobacterium nucleatum* bakteriye misisi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; *Fusobacterium*; Anaerob; Ko-İnfeksiyon

ABSTRACT

COVID-19 and Bacterial Co-Infection: *Fusobacterium* bacteremia

Ahmet Mert CAVNAR¹, İrem AKDEMİR KALKAN¹, Mehmet Serhat BİRENGEL¹, Ebru EVREN²,
Zeynep Ceren KARAHAN²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

² Department of Medical Microbiology, Ankara University Faculty of Medicine, İbni Sina Hospital Central Microbiology Laboratory,
Ankara, Turkey

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a viral infection first seen in Wuhan, China, in December 2019 and then affected the whole world by causing a pandemic. The disease may be asymptomatic, and symptoms such as fever, cough, shortness of breath, weakness, headache, and sore throat can be seen. Various bacterial infections may accompany the process in some COVID-19 patients. In this case, accompanying *Fusobacterium nucleatum* bacteremia in a patient diagnosed with COVID-19 was examined.

Key Words: COVID-19; *Fusobacterium*; Anaerob; Co-infection

Geliş Tarihi/Received: 19/01/2021- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 18/02/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

GİRİŞ

Fusobacterium türleri, *Bacteroidacea* ailesinden sporsuz, gram-negatif, anaerob basillerdir. *Fusobacterium* cinsi içinde en sık görülen tür *Fusobacterium nucleatum*'dur. *F. nucleatum* simbiyotik, fırsatçı bir bakteridir. Oral florada ve gastrointestinal sistem florasında bulunabilir. Yakın zamanlı bazı yayınlarda *F. nucleatum* ve kolorektal kanser arasında ilişki olduğunu düşündürülen bulgulara rastlanmıştır^[1].

F. nucleatum'un sebep olduğu klinik durumlar periodontal infeksiyonlar, tonsillit, apandisit, endokardit, solunum yolu infeksiyonları, beyin apsisi, karaciğer apsisi, osteomyelit, koryoamniyonit gibi pek çok sistemi etkileyebilen infeksiyon tablolarıdır^[2].

Fusobacterium infeksiyonları genellikle beta-laktamlara duyarlı olup penilisilin veya sefalosporin grubu antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Bazı izolatlar, beta-laktamaz enzimine sahip olduğundan bunlara karşı anaerobik etkinliği olan metronidazol veya klindamisin tedavide düşünülebilir^[3].

Lemierre Sendromu olarak bilinen internal juguler venin tromboflebiti esas olarak *F. necrophorum*'a bağlı gelişse de *F. nucleatum* da bu kliniğe sebep olabilmektedir^[4].

Bu yazıda COVID-19 tanısı ile izlenirken aynı zamanda tonsillit de gelişmiş olan hastada kan kültürü üremesi ile tespit edilen *F. nucleatum* bakteriyemisi değerlendirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında kadın hasta, tıbbi geçmişinde bilinen astım ve tiroid nodülü olup, üç gündür olan boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, iştahsızlık, mide bulantısı ve ara ara olan kuru öksürük şikayetleriyle acil servise başvurdu. Ek olarak iki gündür üşüme titremeye gelen ve terlemeyle düşen, 39°C'yi bulan, günde 2-3 kere olan ve oral parasetamol ile düşen ateşi mevcuttu. Aktif iş yaşamına devam eden hastanın COVID-19 hastası ile teması yoktu. Hasta ile teması yoktu, aktif iş yaşamına devam eden bir hastaydı. Acil serviste başvurusundaki vital bulgularında vücut sıcaklığı 38.9°C, tansiyon arteriyeli 123/87 mmHg, oksijen saturasyonu oda havasında %98, nabız: 85/dk, ritmik olarak saptanmıştı. Orofarenks muayenesinde farenks-

te hiperemi ve tonsillerde hipertrofik görünüm mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu, akciğerlerde patolojik sese rastlanmamıştı. Hastadan COVID-19 için nasal ve orofarengeal sürüntü örneği ve ateşi olduğu süreçte 2 set kan kültürü alındı. Hastanın SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyon (PZR) sonucu pozitif saptandı ve COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırıldı. Yapılan kontrastsız düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde pnömoni bulgusu saptanmadı, ek patoloji de görülmedi. Hastaneye yatışında CRP: 211 mg/L (0-5), prokalsitonin: 1.53 ng/mL (0.05-0.5, lokalize infeksiyon ve düşük sepsis riski: 0.5-2, sepsis riski: >2 ciddi sepsis ve septik şok riski), lökosit sayısı: 10.4x10⁹/L (4.5-11x10⁹) lenfosit sayısı: 0.86x10⁹/L (1.5-4 x 10⁹) kreatinin: 0.85 mg/dL (0.67-1.17), BUN: 11 mg/dL (8-23), AST: 34 U/L (0-40), ALT: 19 U/L (0-40), D-dimer: 322 ng/mL (0-243) olarak bulundu.

Hastaya, COVID-19 tanısı ile güncel TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 infeksiyonu) Eriskin Hasta Tedavisi Rehberine göre, favipiravir 2x1600 mg ilk gün yükleme ve 2x600 mg/gün idame şeklinde oral antiviral tedavi ve enoksaparin 0.4 mL (4000 anti-Xa IU)/gün subkutan baslandı. Hastanın muayenesinde tonsillerindeki kriptik görünüm nedeniyle ampisilin-sulbaktam 4x1 gr/gün, iv. tedaviye eklendi.

Hastanın takibinde yatışının ikinci gününde bir önceki gün alınarak Ankara Üniversitesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürleri için yapılan incelemede anaerop şişelerinde 17. ve 20. saatlerde sinyal alınması üzerine, anaerop kan kültür şişelerinden yayma hazırlanarak Gram boyama yapıldı, eş zamanlı olarak örneklerin Kanlı agar (BD, ABD), MacConkey agar (BD, ABD), Çikolata agar ve Brucella Kanlı agar (BD, ABD) ekimleri yapıldı. Kanlı agar, MacConkey agar plakları 37°C'de aerobik şartlarda, Çikolata agar plakları ise 37°C'de %5 karbondioksitli ortamda 24-48 saat, Brusella kanlı agar plakları anaerobik ortamda 72 saat inkübe edildi. Aerobik şartlarda inkübe edilen plakların 24 saat sonunda üreme kontrolleri yapıldı, üreme gözlenmeyen plakların inkübasyonu 48 saate uzatıldı. Örneğin Gram boyamasında ince fuziform şekilli gram-negatif basiller görülmesi üzerine hemen telefon

ile kliniğe bilgi verildi. 24-48 saatlik inkübasyon sonrası aerop koşullarda inkübe edilen kültürlerde üreme olmazken, 72 saat sonra anaerobik kültürde üreme tespit edildi. Üreyen mikroorganizmalar Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spektrometry (MALDI-TOF MS-Bruker Daltonics, Almanya) ile *F. nucleatum* olarak (skor ≥ 2) tiplendirildi ve bu şekilde raporlandı.

Bu üreme üzerine, hastada olası Lemierre Sendromu ön tanısı ile Kulak Burun Boğaz Hastalıkları bölümünden konsültasyonu istendi. Çekilen boyun bilgisayarlı tomografi görüntülemeye tonsiller mukozada kontrastlanma izlendi. İnflamasyona ikincil olarak değerlendirildi. Boyunda patolojik lenf nodu veya apse koleksiyonu saptanmadı. Vasküler yapılarda dolum defekti saptanmadı. Başlanmış olan antibiyotik tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar yanıtı alınmış olan hastanın tedavisine aynı şekilde devam edildi. *F. nucleatum* üremesi sonrasında, mevcut kliniğin olası bir yalancı pozitif SARS-CoV-2 PCR sonucundan kaynaklanmış olabilecek izole bir anaerobik infeksiyon veya COVID-19'e eşlik eden bakteriyemi ile seyreden bir ko-infeksiyon ayırımı yapmak amacı ile hastadan 2. bir PCR örneği alındı; sonuç yine pozitif olarak saptandı. Hastanın intravenöz antibiyotik tedavisi 10 güne, antiviral tedavisi 5 güne tamamlanarak şifa ile taburcu edildi. Taburculuk öncesi bakılan CRP değeri 9 mg/L, lökosit sayısı: $4.8 \times 10^9/L$, lenfosit sayısı: $3.2 \times 10^9/L$ ve D-dimer: 311 ng/mL olarak görüldü.

TARTIŞMA

Fusobacterium türlerine bağlı gelişen bakteriyemiler nadir görülmekte olup, erişkinlerdeki tüm bakteriyemiler arasında %1'den az olduğu, anaerobik bakteriyemiler arasında %10'dan az olduğu düşünülmektedir. Özellikle hastane kaynaklı bakteriyemilerin ürogenital veya gastrointestinal sistemi ilgilendiren işlemlerden sonra ortaya çıkabileceği ve polimikrobiyal olabileceği akılda tutulmalıdır^[5].

Hematolojik malignitesi olan hastalarda anaerobik bakteriyemilerin sıklığı son yıllarda artmıştır. Yapılan bir çalışmada özellikle nötroopenik ve oral mukoziti olan hematolojik maligniteli hastalarda *F. nucleatum* bakteriyemileri görülmüştür. Malignite dışında diabetes mellitus, intestinal, pulmoner, hepatik ve jinekolojik hastalıklarda da orofarengeal, gastrointestinal, ürogenital ve pulmoner kolonizasyon

ya da sekonder *F. nucleatum* bakteriyemisi gelişebileceği bilinmektedir. Özellikle oral mukoziti olan immünsupresif bireylerde bakteriyemi şüphesinde en az iki set kan kültürü alınması önem kazanmaktadır^[6].

COVID-19 penceresinden bakıldığında ise eşlik eden diğer infeksiyon etkenleriyle birliktelik COVID-19 seyrindeki mortalite ve morbidite çok önemlidir. Özellikle COVID-19 sebebiyle yoğun bakımda yatan hastalarda görülen bakteriyel ko-infeksiyonlar mortaliteyi arttırmaktadır^[7].

Salgının en başından bu yana COVID-19'a hem viral hem bakteriyel infeksiyonların ve hatta mantar infeksiyonlarının eşlik etmesiyle ilişkili klinik pek çok durum tanımlanmıştır^[8]. *Fusobacterium* infeksiyonları açısından değerlendirildiğinde ise literatürde Belçika'dan bildirilen dört olguluk seri ilgi çekicidir. Bu seride COVID-19'a eşlik eden dört *Fusobacterium* infeksiyonu açıklanmış olup bu olgularda *Fusobacterium* infeksiyonu gelişimi için herhangi bir risk faktörü tanımlanmamıştır. COVID-19 birlikteliği ile seyreden *Fusobacterium* birlikteliğinin dikkat çekici bir tablo olduğu vurgulanmıştır^[9].

Yine literatürde ciddi seyirle ilerleyen bir pediatrik COVID-19'lu hastada *Fusobacterium necrophorum*'un izole edildiği Lemierre sendromu bildirilmiştir. Bu hastada tablonun septik şok ile seyredip oldukça gürültülü ilerlediği; uzun süreli antibiyoterapi ve antikoagülan tedavisi ile hastanın izlendiğinden bahsedilmiştir^[10].

Ülkemizde *Fusobacterium* infeksiyonuna ait yapılmış çalışmalar ve olgu bildirimleri bulunsa da bu olgu bilgimiz dahilinde, COVID-19 ile birlikteliği ilk kez bildirilen olgudur. Aynı zamanda dünya genelinde de şu an için az sayıda bildirilmiş olgulardan biridir^[9-11].

COVID-19 seyrinde ateş sık görülen bir bulgu olup, ateş nedeniyle hangi sıklıkla kan kültürü alınması gerektiği tartışmaya açık bir konudur. Kesin tanı olgularda ateş nedeni çoğunlukla COVID-19'un kendisi olup, sekonder bakteriyel infeksiyon sıklığı yapılan çalışmalarda %3-4 oranında bildirilmiştir ve ampirik antibiyotik tedavisi de önerilmemektedir^[12]. Sepulveda ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özellikle hangi durumlarda kültür alınması konusuna cevap

aranmış, COVID-19 hastalarında bakteriyemisinin oldukça nadir olduğu vurgulanmış ve kaynakların doğru kullanımının önemini altı çizilmiştir^[13]. Bizim olgumuzda hastanın gelişindeki muayene bulgularında tonsillerin hipertrofik olması ve de CRP değerinin oldukça yüksek olmasına rağmen, COVID-19'a bağlı akciğer parankim tutulumu olmaması ve beraberinde prokalsitonin yüksekliği de bulunması bakteriyel infeksiyon olasılığını akla getirdiği için kan kültürü alınmıştır. Bakteriyemi saptandığında da COVID-19 tanısından emin olabilmek için PCR testi tekrarlanarak COVID-19 tanısı konfirme edilmiştir.

Sonuç olarak sık olmasa da COVID-19 ile takipli hastalarda sekonder bakteriyel infeksiyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır ve bu açıdan detaylı hikaye, klinik ve laboratuvar takipleri titizlikle yapılmalıdır. Özellikle etken izolasyonunu sağlayabilmek için doğru zamanda ve doğru şekilde kan kültürü alınması çok önemlidir. *Fusobacterium* infeksiyonlarının COVID-19 seyrindeki önemi bu konuda daha çok deneyim biriktikçe netlik kazanacak bir alandır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: İAK, MSB, AMC

Analiz/Yorum: EE, ZCK, MSB

Veri sağlama: EE, ZCK, AMC

Yazım: İAK, AMC, MSB ,EE, ZCK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MSB

Onaylama: MSB

KAYNAKLAR

1. Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nature Rev Microbiol* 2019;17(3):156-66.
2. Bolstad AI, Jensen HB, Bakken V. *Taxonomy, Biology, and Periodontal Aspects of Fusobacterium Nucleatum*. Vol 9; 1996.
3. Epaulard O, Brion JP, Stahl JP, Colombe B, Maurin M. The changing pattern of fusobacterium infections in humans: Recent experience with fusobacterium bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):178-81.
4. Williams MD, Kerber CA, Tergin HF. Unusual presentation of lemmierre's syndrome due to *Fusobacterium nucleatum*. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):3445-3448.
5. AM Bourgault, F Lamothe, P Dolce, L Saint-Jean, P Saint-Antoine. *Fusobacterium bacteremia: clinical experience with 40 cases*. *Clin Infectious Dis* 1997;25(Suppl. 2):S181-S183.
6. Candoni A, Fili C, Trevisan R, Silvestri F, Fanin R. *Fusobacterium nucleatum: A rare cause of bacteremia in neutropenic patients with leukemia and lymphoma*. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(11):1112-5.
7. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):646.
8. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(10):1395-9.
9. Wolff L, Martiny D, Deyi VYM, Maillart E, Clevenbergh P, Dauby N. COVID-19-Associated *Fusobacterium nucleatum* Bacteremia, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2021;27(3).
10. Repper DC, Arrieta AC, Cook JE, Renella P. A Case of lemmierre syndrome in the era of COVID-19: All that glitters is not gold. *Pediatr Infect Dis J* Published online 2020:E445-E447.
11. İrvem A, Bedir M, Yoğurtçuoğlu-Eren EE, Bağcı-Türkmen S, Kıran G. *Fusobacterium nucleatum*'un neden olduğu koryo-amniyonit: bir olgu sunumu. *Klinik* 2018;31(1):74-6.
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(12):1622-9.
13. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S. Bacteremia and blood culture utilization during covid-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020;58(8).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mehmet Serhat BİRENGEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: serhatbirengel@gmail.com