

Probiyotik Tedavisinden Sonra Yaşlı Bir Hastada Gelişen *Saccharomyces cerevisiae* Fungemisi

Saccharomyces cerevisiae Fungemia in an Elderly Patient Following Probiotic Treatment

Zehra EREN¹, Yeşim GÜROL², Meral SÖNMEZOĞLU³, Hatice Şeyma EREN⁴, Gülden ÇELİK², Gülçin KANTARCI¹

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul.

¹ Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Turkey.

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Turkey.

³ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, İstanbul, Turkey.

⁴ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 01.08.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 05.03.2014

ÖZET

Hamur mayası olarak bilinen ve fırıncılık endüstrisinde yaygın olarak kullanılan *Saccharomyces cerevisiae*, gastroenterit tedavisi için probiyotik olarak, endojen floranın ve immün sistemin düzenlenmesinde de kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda, *S.cerevisiae* ve onun alt türü olan *S.boulardii*'nin neden olduğu fungemi olgularında artış olduğu ve probiyotik kullanımının, immün sistemi baskılanmış kişilerde, altta yatan hastalığı olanlarda ve düşük ağırlıklı bebeklerde dikkatle uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu konuya dikkat çekmek amacıyla, bu raporda, antibiyotiğe bağlı diyaresi olan bir hastada probiyotik tedavisini takiben gelişen *S.cerevisiae* fungemisi olgusu sunulmaktadır. Seksen sekiz yaşında bir kadın hasta, sol kalça ağrısı, hipotansiyon ve konfüzyon bulguları ile hastanemize başvurmıştır. Tıbbi öyküsünde hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, sol diz replasman cerrahisi ve nörojen mesane nedeniyle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları olan hasta, ürosepsis tanısıyla yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Kan ve idrar örnekleri alındıktan sonra, ampirik meropenem (2 x 500 mg) ve linezolid (1 x 600 mg) tedavisi başlanmıştır. Hastaya santral venöz kateter (SVK) yerleştirilmiş ve bir günlük inotropik destekten sonra hemodinamik parametreleri stabil hale gelmiştir. Yatış gününde alınan idrar örneğinde, geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* üremesi olmuştur. Antibiyotik tedavisinin üçüncü gününde idrar kültürü tekrarlanmış ve bakteriyel rastlanmamıştır. Yatışın dördüncü gününde hastada diyare gelişmiş; *Clostridium difficile* için toksin A/B testleri negatif bulunmuştur. Diyare

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Zehra Eren, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Kliniği, Devlet Yolu Ankara Caddesi No:102-104, 34752 Kozyatağı, İstanbul, Türkiye.
Tel (Phone): +90 216 5784000/4802, E-posta (E-mail): zeren@yeditepe.edu.tr

nedeniyle, günde iki kez olmak üzere *S.boulardii* (Reflor® 250 mg kapsül, Sanofi Aventis, Türkiye) ağız yolu ile, kapsüller açılmadan uygulanmıştır. İki gün sonra, ateş olmaksızın, C-reaktif protein (CRP) düzeyinin, 23.2 mg/L'den 100 mg/L'ye yükselmesi üzerine SVK'dan kan kültürü alınmış ve kültürde üreyen mikroorganizma, konvansiyonel yöntem ve API ID 32C (bioMérieux, ABD) sistemi ile *S.cerevisiae* olarak tanımlanmıştır. Linezolid tedavisi onüçüncü, meropenem tedavisi ise ondördüncü günde sonlandırılmış; profilaktik olarak verilen flukonazol beşinci günde kaspofungin (1 x 50 mg) ile değiştirilmiştir. Yedi günlük tedaviden sonra hastanın CRP (9.1 mg/L) ve serum kreatinin (1.2 mg/dL) düzeyleri düşmüş ve hasta durumundaki düzelme ile birlikte taburcu edilmiştir. Probiyotik kapsüllerin açılmadan uygulandığı göz önünde tutularak, hastamızda gelişen *S.cerevisiae* fungemisinin, bağırsak mukozasından translokasyon sonucu olabileceği düşünülmüş, ancak kan kültüründen izole edilen suşun, probiyotik preparatındaki suş ile aynı olup olmadığı, moleküler düzeyde bir çalışma yapma olanağı olmadığından doğrulanamamıştır. Ayrıca hastanın ileri yaşta olması ve altta yatan hastalık varlığının da, predispozan faktör olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak bu olgu, uzun süre hastanede yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan immünitesi sağlam hastalarda bile, açılmadan kapsül halinde probiyotik uygulaması durumunda dahi, *S.cerevisiae* fungemisi gelişebileceği konusunda klinisyenlerin dikkatli olmasını öngörmektedir.

Anahtar sözcükler: *Saccharomyces cerevisiae*; fungemi; probiyotik; kaspofungin.

ABSTRACT

Saccharomyces cerevisiae, known as baker's yeast, is also used as a probiotic agent to treat gastroenteritis by modulating the endogenous flora and immune system. However, since there have been increasing reports of fungemia due to *S.cerevisiae* and its subspecies *S.boulardii*, it is recommended that probiotics should be cautiously used in immunosuppressed patients, people with underlying diseases and low-birth weight babies. To emphasize this phenomenon, in this report, a case of *S.cerevisiae* fungemia developed in a patient given probiotic treatment for antibiotic-associated diarrhea, was presented. An 88-year-old female patient was admitted to our hospital with left hip pain, hypotension, and confusion. Her medical history included hypertension, chronic renal failure, left knee replacement surgery, and recurrent urinary tract infections due to neurogenic bladder. She was transferred to the intensive care unit with the diagnosis of urosepsis. After obtaining blood and urine samples for culture, empirical meropenem (2 x 500 mg) and linezolid (1 x 600 mg) treatment were administered. A central venous catheter (CVC) was inserted and after one day of inotropic support, her hemodynamic parameters were stabilized. The urine culture obtained on admission yielded extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Urine culture was repeated after three days and no bacteria were isolated. On the 4th day of admission she developed diarrhea. Toxin A/B tests for *Clostridium difficile* were negative. To relieve diarrhea, *S.boulardii* (Reflor 250 mg capsules, Sanofi Aventis, Turkey) was administered twice a day, without opening capsules. Two days later, her C-reactive protein (CRP) level increased from 23.2 mg/L to 100 mg/L without fever. Her blood culture taken from the CVC yielded *S.cerevisiae*. Linezolid and meropenem therapies were stopped on the 13th and 14th days, respectively, while prophylactic fluconazole therapy was replaced with caspofungin 1 x 50 mg on the fifth day. After seven days of therapy CRP and serum creatinine levels decreased to 9.1 mg/L and 1.2 mg/dl, respectively; and she was discharged from the hospital with improvement. The probiotic capsules were used unopen, thus, it was proposed that *S.cerevisiae* fungemia originated from translocation from the intestinal mucosa. Since it was not possible to investigate the molecular genetics of the strain isolated from the blood culture and the strain present in the probiotic, a definite conclusion about the origin of the strain could not be reached. It was thought that old age and underlying disease of the patient were the related predisposing factors for *S.cerevisiae* fungemia. This case emphasized that clinicians should be cautious in case of probiotic application eventhough in encapsulated form, even in immunocompetent patients with a history of long-term hospital stay and use of broad-spectrum antimicrobials since there may be a risk of *S.cerevisiae* fungemia development.

Key words: *Saccharomyces cerevisiae*; fungemia; probiotic; caspofungin.

GİRİŞ

Bioterapötik probiyotik bir ajan olarak kullanılan *Saccharomyces boulardii*, bira mayası ya da hamur mayası olarak da bilinen *Saccharomyces cerevisiae*'nin alt tipidir. Probiyotiklerin etki mekanizmaları endojen floranın ya da immün sistemin modülasyonu ile ilişkili olup, *S.boulardii*'nin özellikleri, antibiyotikle ilişkili diyare gibi akut ve kronik gastrointestinal hastalıklardaki yararlı etkilerini açıklayabilir^{1,2}. Geçtiğimiz yıllarda *S.cerevisiae* fungemisi ile ilgili olgular dünya literatüründe bildirilmiştir³⁻⁷. Sindirim yolu translokasyonu ya da sağlık bakımı çalışanları tarafından kontamine edilen santral venöz kateterin fungemi kaynağı olduğu belirtilmektedir⁴. Benzer olarak probiyotik kullanımının da, immün sistemi baskılanmış ve kritik hastalığı olan kişilerde, kortikosteroid ve geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalarda ve ileri derecede düşük ağırlıklı bebeklerde dikkatle uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır⁵⁻⁷. Bu konuya dikkat çekilmesi amacıyla, bu raporda, probiyotik kullanımı sonrası *S.cerevisiae* fungemisi gelişen ürosepsisli 88 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Seksen sekiz yaşında kadın hasta, sol kalça ağrısı, hipotansiyon ve konfüzyon ile hastaneye yatırıldı. Tıbbi öyküsünde hipertansiyon, kronik renal yetmezlik, sol diz replasman cerrahisi ve nörojen mesane nedeniyle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları vardı. Kan basıncı 80/40 mmHg, kalp hızı 110 atım, SPO₂ %85 idi. Fizik muayenede akrosiyanoz gözlemlendi. Laboratuvar bulguları; idrar örneğinde +1 bakteriüri ve kan örneğinde serum kreatinin 2.7 mg/dl beyaz küre sayısı 10.800/mm³, C-reaktif protein (CRP) düzeyi ise 167.7 mg/L olarak belirlendi. Hasta, ürosepsis tanısıyla yoğun bakım ünitesine nakledildi. Kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra, ampirik meropenem (2 x 500 mg) ve linezolid (1 x 600 mg) tedavisi başlandı. Santral venöz kateter yerleştirildi ve bir günlük inotropik destekten sonra hemodinamik parametreleri stabil hale geldi. Hasta servise nakledildi. Yatış gününde alınan idrar örneğinde geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* üremesi oldu; kan kültüründe üreme yoktu. Ampirik olarak başlanılan tedaviye değişiklik yapılmadan devam edildi. Antibiyotik tedavisinin üçüncü gününde idrar kültürü tekrarlandı ve bakteriye rastlanmadı. Yatışın dördüncü gününde hastada diyare gelişti. *Clostridium difficile* için toksin A/B testleri negatif bulundu. Diyare nedeniyle, günde iki kez olmak üzere *S.boulardii* (Reflor® 250 mg kapsül, Sanofi Aventis, Türkiye) ağız yolu ile, kapsüller açılmadan uygulandı. İki gün sonra CRP düzeyi, ateş olmaksızın, 23.2 mg/L'den 95 mg/L'ye, sonraki günde ise 100 mg/L'ye yükseldi. İdrar ve kan kültürü örnekleri alındıktan sonra, ampirik olarak günde iki kez flukonazol (100 mg) verildi ve CRP düzeyinde hafif bir düşüş gözlemlendi. Diyare şikayetinin gerilemesi üzerine *S.boulardii* tedavisi beşinci gün kesildi. Eş zamanlı olarak CRP yüksekliği tespit edildiği gün, santral venöz kateterden alınan kan kültüründe üreme saptandı. Pozitif sinyal alınan kan kültürü şişesinden, kanlı ve çukolata agar besiyerlerine pasaj yapılarak 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda besiyerlerinde üreyen kolonilerden yapılan Gram boyamada mayalar görüldü ve izolatlar API ID 32C sistemi (bioMérieux, ABD) ile *S.cerevisiae* olarak tanımlandı. Bu arada, hastada linezolidle bağlı olduğu düşünülen trombositopeni de saptandı. Meropenem (14. günde), linezolid (13. günde), flukonazol

(5. günde) sonlandırıldı. Profilaktik olarak verilen flukonazol, kaspofungin (1 x 50 mg, Cancidas™, MSD, Türkiye) ile değiştirildi. Yedi günlük tedaviden sonra hastanın CRP (9.1 mg/L) ve serum kreatinin (1.2 mg/dl) düzeyleri düşüş gösterdi ve hasta durumundaki düzelme ile birlikte taburcu edildi.

TARTIŞMA

Saccharomyces boulardii, gastrointestinal bozukluklar ve antibiyotikle ilişkili diyare tedavisinde klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir probiyotiktir⁸. Buna karşın randomize kontrollü çalışmalarda etkinlik konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir^{9,10}. Ek olarak, geçtiğimiz 20 yıl içinde *S.cerevisiae* fungemisinin insidansında artış olduğu vurgulanmakta ve bu durumun probiyotik tedavisiyle ilişkisinden bahsedilmektedir^{3,5-7,11,12}. Nitekim yapılan genotipik analizler, *S.boulardii* ile *S.cerevisiae*'nin farklı türler olmadığını, *S.boulardii*'nin, *S.cerevisiae* türünün bir alt kümesi (*clade*) olduğunu göstermiştir^{13,14}. Posteraro ve arkadaşları¹⁵ ise, probiyotik suşların (*S.boulardii*) klinik izolatlardan (*S.cerevisiae*) ayırt edilmesinde dört farklı moleküler yöntemi karşılaştırmış ve en iyi ayırımın mikrosatellit DNA analizi ve retrotranspozon Ty917 ile hibridizasyon yöntemiyle yapıldığını ifade etmişlerdir. Bizim olgumuzda, probiyotik tedavisini takiben hastanın kan kültüründen izole edilen *S.cerevisiae* suşunun, probiyotik (*S.boulardii*) preparatındaki suş ile aynı olup olmadığı, bu düzeyde bir moleküler çalışma yapma olanağı olmadığından kanıtlanamamıştır.

Olgumuzda probiyotik kullanımına, antibiyotik (meropenem ve linezolid) ile ilişkili diyarenin tedavisi amacıyla başlanmış, *S.boulardii* kapsülleri açılmadan kullanılmış ve uygulamayı takiben iki gün sonra CRP düzeylerinde tekrar yükselme gözlenmiştir. Hastanın santral venöz kateterinden alınan kültürde *S.cerevisiae* üremesi saptanıncaya kadar da sorunun kaynağı belirlenememiştir. Hastamızda santral kateter olmasına rağmen, *S.cerevisiae* fungemisinin kateter kontaminasyonundan ziyade, kapsüllerin açılmadan uygulandığı göz önünde tutularak, barsak mukozasından translokasyon sonucu olabileceği düşünülmüştür. Hastanın ileri yaşı ve altta yatan hastalık varlığının da, predispozan faktör olarak etki etmiş olması mümkündür.

S.cerevisiae fungemisinin tedavisi, probiyotik kullanımının kesilmesi, antifungal ilaç verilmesi ve santral venöz kateterin çıkarılmasını içermektedir^{3,6}. *S.cerevisiae*'nin flukonazol, amfoterisin B, vorikonazol ve kaspofungine duyarlı olduğu bildirilmiş, ancak en etkili antifungal ilaç henüz net olarak belirlenmemiştir^{16,17}. Olgumuzda beş günlük ampirik tedavi sonrası CRP düzeyinde çok az bir gerileme olduğundan, etkenin flukonazole yarıtsız olduğu kabul edilmiş; potansiyel nefrotoksik etkileri nedeniyle amfoterisin B kullanılmamış ve hasta, kaspofungin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Sonuç olarak bu olgu, klinisyenlerin, uzun süre hastanede yatan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan immün sistemi sağlam hastalarda bile, *S.boulardii*'nin kapsül veya kapsüller açılmadan uygulanması sonucunda *S.cerevisiae* fungemisi gelişebileceğini gösteren bir olgu olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl): 430S-6S.
2. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324(7350): 1361.
3. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11): 1625-34.
4. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(1): 16-20.
5. Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 2000; 8(6): 504-5.
6. Lherm T, Monet C, Nougère B, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28(6): 797-801.
7. Belet N, Dalgıç N, Oncel S, et al. Catheter-related fungemia caused by *Saccharomyces cerevisiae* in a newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(12): 1125.
8. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(2):111-25.
9. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307(18): 1959-69.
10. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(6): 922-31.
11. Herbrecht R, Nivoix Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11): 1635-7.
12. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(1): 41-3.
13. Mitterdorfer G, Mayer HK, Kneifel W, Viernstein H. Clustering of *Saccharomyces boulardii* strains within the species *S.cerevisiae* using molecular typing techniques. *J Appl Microbiol* 2002; 93(4): 521-30.
14. van der Aa Kühle A, Jespersen L. The taxonomic position of *Saccharomyces boulardii* as evaluated by sequence analysis of the D1/D2 domain of 26S rDNA, the ITS1-5.8S rDNA-ITS2 region and the mitochondrial cytochrome-c oxidase II gene. *Syst Appl Microbiol* 2003; 26(4): 564-71.
15. Posteraro B, Sanguinetti M, Romano L, Torelli R, Novarese L, Fadda G. Molecular tools for differentiating probiotic and clinical strains of *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Food Microbiol* 2005; 103(3): 295-304.
16. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005; 41(11): 1559-68.
17. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011; 49(9): 3300-8.