



Kateterle İlişkili Kandidemi Olgusu: Kateter Çekilmeksizin Tedavi Edilebilir mi?

A Case of Catheter Related Candidemia: Is it Possible to Treat Without Catheter Removal?

Sibel DOĞAN KAYA¹, Benu GÜRSOY², Ece ALTINAY³, Canan GÜLER³, Gül DABAK⁴, Zerrin BEYKAL¹,
Bülent ARINÇ⁵, Buket TAN⁵, Hızır Mete ALP⁶

¹ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kosuyolu Hearth Center, Kartal, Istanbul, Turkey

² Tekirdağ Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tekirdag State Hospital, Tekirdag, Turkey

³ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Kosuyolu Hearth Center, Kartal, Istanbul, Turkey

⁴ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Clinic of Chest Diseases, Kosuyolu Hearth Center, Kartal, Istanbul, Turkey

⁵ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Clinic of Medical Microbiology, Kosuyolu Hearth Center, Kartal, Istanbul, Turkey

⁶ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Clinic of Cardiovascular Surgery, Kosuyolu Hearth Center, Kartal, Istanbul, Turkey

ÖZET

Kandida enfeksiyonları artık yoğun bakım ünitelerinin en sık rastlanılan enfeksiyonlarından biri haline gelmiştir. Kandida enfeksiyonları hastanemizin kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesinde hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarının dördüncü en sık nedenidir. Büyük cerrahi operasyonlar, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, uzun süreli yoğun bakımda kalış, kateterlerin kullanımı kandidemiye artıran risk faktörleridir. Bu olguda 43 yaşında erkek hastada ascenden aort greft interpozisyonu sonrası gelişen asinetobakter bakteremisi sonrasında katetere bağlı kandidemi gelişmesi ve anidulafungin tedavisi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, Postoperatif bakım, Komplikasyonlar.

Geliş Tarihi: 05/10/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 07/12/2012



ABSTRACT

Invasive fungal infections are a growing problem in the intensive care unit, with *Candida* species being the most common cause of these infection. *Candida* infections are the fourth most common cause of hospital-acquired blood infection in our cardiac surgery intensive care unit. The most common risk factors for developing candidemia are: broad-spectrum antibiotic therapy, immunosuppression, transplants, complex surgical procedures, and catheters. In this study, we report a 43-year-old man presented with catheter-related infection of *Candida* and *Acinetobacter* bacteriemia after an operation of ascending aorta graft interposition who was treated with anidulafungin.

Key Words: Liver transplantation, Postoperative care, Complications.

Received: 05/10/2012 • Accepted: 07/12/2012

GİRİŞ

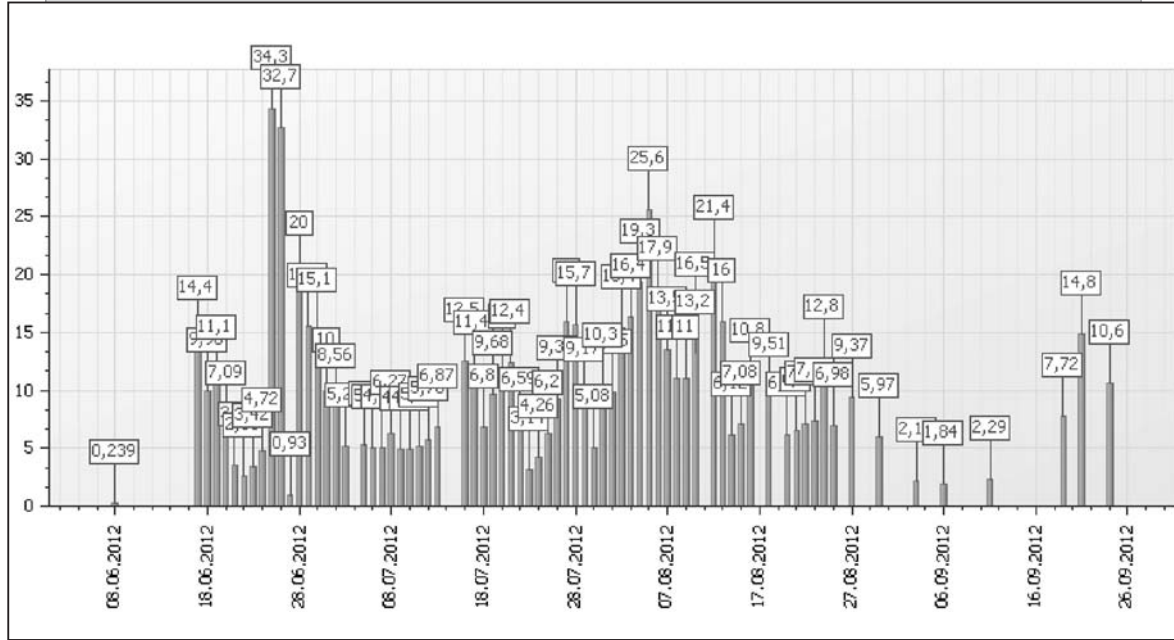
Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan hastane kaynaklı kan akımı infeksiyonlarında *Candida* türleri en sık görülen dört etkenden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Bu infeksiyonların büyük kısmı kateter, prostetik kapak, endotrakeal tüp ve eklem protezi gibi yabancı cisim (implant) kaynaklı olup, infeksiyon patogenezinde etken mikroorganizmanın biyofilm oluşturması ve biyomateryal yüzeylere tutunma özelliği gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır (1,2). *Candida* türlerinin oluşturduğu biyofilmler, heterojen yapıları ve ekzopolimerik madde varlığı gibi özellikleriyle bakteriyel biyofilmlerle benzerlik göstermektedir (3,4). Biyofilm oluşturan suşların immün sistem ve antimikrobiyal ilaçlara daha dirençli olduğu ve bunun da tedavi başarısını düşürdüğü bilinmektedir (4). *Candida albicans* biyofilmleri üzerine anidulafunginin etkisi gösterilmiştir (5). Bu olguda kateter kaynaklı *C. albicans* infeksiyonunda anidulafunginden gördüğümüz etkiyi sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

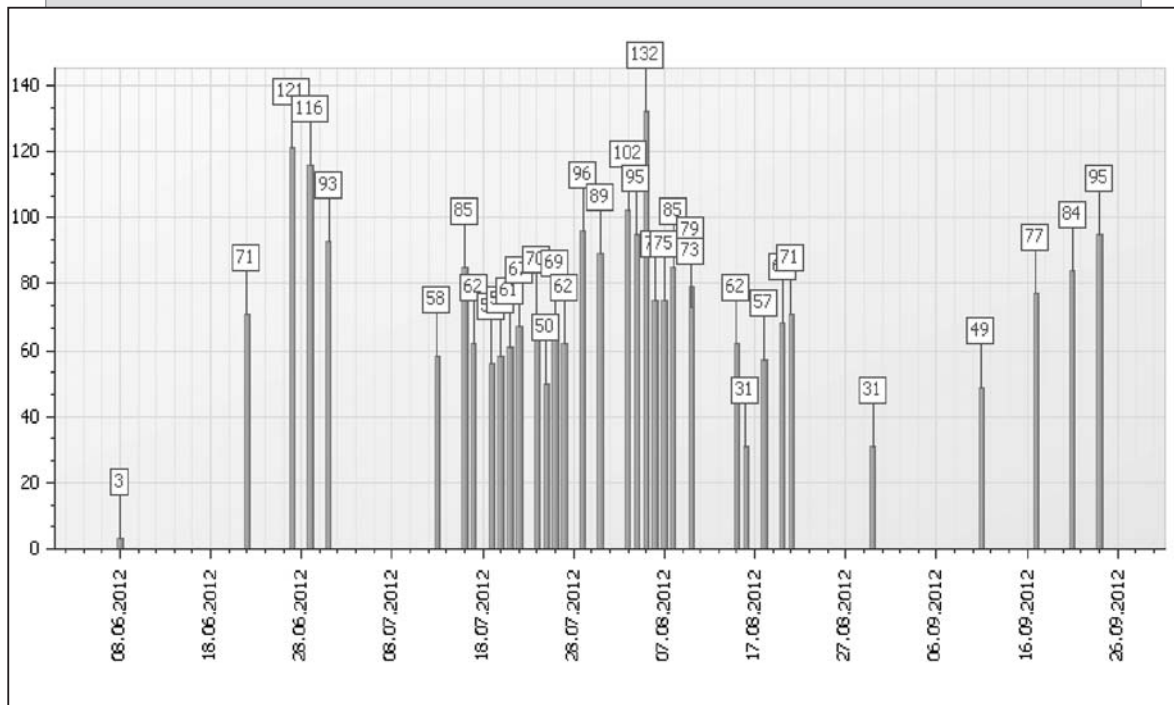
Kırk üç yaşında erkek hasta, göğüs ve sırt ağrısı şikayetiyle acil servise başvurdu. Dış merkezde kardiyoloji tarafından değerlendirilen hastada yapılan tetkiklerde ascenden aort anevrizma (11 cm) tanısı konulmuştu. Değerlendirilen hasta operasyon önerisiyle Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğine operasyon amaçlı yatırıldı.

Öz geçmişinde 20 yıl önce AVR, kronik iskemik kalp hastalığı ve geçirilmiş serebrovasküler olay mevcuttu.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde ve kardiyovasküler sistem muayenesinde aort odağında mekanik kapak sesi dışında bir bulgu yoktu. Akciğer grafisinde ascenden aort bölgesinde genişleme imajı mevcuttu. Yapılan ekokardiyografide ascenden aort 10 cm, aort mekanik kapak ve ejeksiyon fraksiyonu normaldi. Laboratuvar tetkikleri normaldi (Şekil 1-3). Hastaya aort greft konuldu. Operasyon sonrası hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Hasta entübe ve mekanik ventilatöre bağlandı. Operasyondan dört gün sonra ateşi yükselen hastanın prokalsitonin değeri yükseldi. Ampirik olarak meropenem 3 x 1 ve vankomisin 2 x 1 g başlandı. Hastanın kliniğinin düzelmemesi, prokalsitonin değerinin progresif olarak artması ve akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon saptanması üzerine tedaviye kolistin 2 x 150 mg ve flukonazol 2 x 400 mg eklendi. Hastanın kan ve ETA kültürlerinde *Acinetobacter* spp. ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok üremesi oldu. Tanımlamalar VITEC II (BioMerieux, Fransa) ile yapıldı. Hastanın kan kültürleri haftada üç kez, ETA kültürleri de haftada bir kez alındı. Hastanın takiplerinde üre ve kreatinin değerleri yükselmeye başladı. Hasta akut böbrek yetmezliği olarak kabul edildi ve sekiz defa hemodiyaliz uygulandı. Hastanın albumin değerlerinin düşük olması nedeniyle albumin replasmanı yapıldı. Bu tedaviyle hastanın klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Bu tedaviden yaklaşık 15 gün sonra hastanın kan ve ETA kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın takiplerinde solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine santral venöz kateter ve üç set kan kültürleri alındı. Hastaya flukonazol 2 x 400 mg ve imipenem 4 x 500 mg başlandı. Kateter ve kan kültürlerinde



Şekil 1. C-reaktif protein eski sonuçları.



Şekil 2. Sedimentasyon 60 dakika eski sonuçları.



Antimikrobiyal, mikrobiyal biyofilmlere karşı aktif olursa kateterin çıkarılmasına gerek kalmayabilir (10). Lipid formülasyonlu amfoterisin B ve ekinokandinler kandida biyofilm tabakası üzerine etkili iki antifungal ajan olarak bilinmektedir (11). 2009 IDSA kandidemi tedavi kılavuzu, orta ve şiddetli hastalık durumlarında ekinokandinleri önermektedir (12).

Reboli ve arkadaşları prospektif, randomize, çift-kör bir çalışmada kandidemde ekinokandin ve flukonazol etkinliğini karşılaştırmışlardır. Anidulafunginin intravenöz tedavisinin flukonazole göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (13,14). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada anidulafunginin kandida türleri içerisinde en çok *C. albicans*'a etkili olduğu gösterilmiştir (15).

Ekinokandinler, sentetik olarak farklı fungusların fermentasyonundan elde edilen modifiye lipopeptidlerdir. Anidulafungin, *Aspergillus nidulatus* derivativesidir. Anidulafungin ve diğer tüm ekinokandinler fungal hücre duvarının esansiyel komponenti olan 1,3 β-D glukani inhibe eden glukani sentezi inhibe eder (16). Antibiyotik ve antifungallerden, biyofilmlerden koruyan mekanizma hala açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu mekanizmanın;

1. Biyofilm içine antimikrobiyal ajanların yavaş penetrasyonu,
2. Biyofilm içinde değişmiş kimyasal koruyan mikroçevre,
3. Çevresel baskıya adaptif yanıt,
4. Antimikrobiallerin tüm tiplerinden korunabilen persistant hücrelerin varlığı olmak üzere dört farklı şekilde geliştiği bildirilmektedir (17).

Yapılan başka bir çalışmada biyofilm direncinin belirtilen bu dört mekanizmayla geliştiği ve kandida biyofilmlerinin de ilaç direncinin bakteriyel biyofilmlere benzer şekilde birden fazla kompleks mekanizmayla geliştiği bildirilmiştir (18).

Anidulafungin azole dirençli invaziv *Candida* spp. türlerine karşı mükemmel etkinliğe sahiptir. Kandidemi/invaziv kandidiyazda anidulafunginin flukonazolden daha etkin olduğu gösterilmiştir (14,19-22). İn vivo ve in vitro çalışmalarda anidulafunginin *C. albicans* biyofilm tabakası üzerine etkin olduğu gösterilmiştir (5,23).

Bizim olgumuzda flukonazole dirençli *C. albicans*'a bağlı kateter kaynaklı kan akımı infeksiyonunda anidulafungin kullandık ve kateteri çıkardık. Rehberlerin önerisine göre anidulafunginin klinik olarak yanıt alamadığımız olgularımızda kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-61.
2. Kumamoto CA. *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol* 2002;5:608-11.
3. Emerson RJ 4th, Camesano TA. Nanoscale investigation of pathogenic microbial adhesion to biomaterial. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:6012-22.
4. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoun MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002;70:878-88.
5. Kucharikova S, Tournu H, Holtappels M, Van Dijk P, Lagrou K. In vivo efficacy of anidulafungin against mature *Candida albicans*. Biofilms in a novel rat model of catheter-associated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;4474-5.
6. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:87-91.
7. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
8. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4.
9. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoun MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* 2001;183:5385-94.
10. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, Lopez-Ribot JL. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002;46:3591-6.
11. Lazzell AL, Chaturvedi AK, Pierce CG, Prasad D, Uppuluri P, Lopez-Ribot JL. Treatment and prevention of *Candida albicans* biofilms with caspofungin in a novel central venous catheter murine model of candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:567-70.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
13. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole.



- zole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011;11:2-8.
14. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
 15. Morace G, Borghi E, Iatta R, Amato G, Andreoni S, Brigante G, et al. Antifungal susceptibility of invasive yeast isolates in Italy: the GISIA3 study in critically ill patients. *BMC Infect Dis* 2011;11:1-9.
 16. Cappelletty DM, Jung R. Anidulafungin and its role in candida infections. *Infect Drug Res* 2009;2:51-60.
 17. Stewart PS. Multicellular nature of biofilm protection from antimicrobial agents. In: McBain A, Allison D, Brading M, Rickard A, Verran J, Walker J (eds). *Biofilm Communities: Order from Chaos?* BioLine, Cardiff, United Kingdom 2003:181-9.
 18. Al-Fattani AM, Douglas JL. Penetration of candida biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3291-7.
 19. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43:5425-7.
 20. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46:150-6.
 21. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3170-7.
 22. Kett DH, Shorr AE, Reboli AC, Reisman AI, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit care* 2011;15:R253.
 23. Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg JM, Patel Robin. In vitro activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52:2242-3.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Sibel DOĞAN KAYA

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-posta: sibeldogankaya@yahoo.com

