



***Candida albicans*'ın Yol Açtığı Rekürren Kandidemi ve Pacemaker Tel İnfeksiyonu: Tedavi Yaklaşımları**

Recurrent Candidemia and Pacemaker Wire Infection with *Candida albicans*

Sibel GERGİN GÜNDEŞ¹

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Kocaeli, Kocaeli, Turkey

ÖZET

Rekürren kandidemi, önemli bir morbidite ve mortalite oranı ile, yabancı cisim (santral venöz kateterler, pacemaker teli vb.) varlığında gelişen infeksiyonların yol açtığı derin organ kandidemisinin hem nedeni hem de bulgusu olabilir. Bu makalede, olgu sunumu eşliğinde, çıkartılması kontrendike bir pacemaker varlığında gelişen kandidemi olgusunun anidulafungin ile güvenli ve etkin tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, Pacemaker, Ekinokandin.

Geliş Tarihi: 15/10/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 28/11/2012

ABSTRACT

Recurrent candidemia is both a cause and a symptom of deep organ candidiasis or infection of foreign bodies (e.g. central venous line, pacemaker wire) and is associated with significant morbidity and mortality. This case report demonstrates that in the event of pacemaker wire infection with candida and when it is not possible to remove the infected pacemaker wire, treatment with anidulafungin, can be safe and successful.

Key Words: Candidemia, Pacemaker, Echinocandin.

Received: 15/10/2012 • Accepted: 28/11/2012



GİRİŞ

Bu makale ile, Glöckner A. tarafından yazılan ve "Mycosis" dergisinde yayınlanan bir rekürren kandidemi olgusunun tartışılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, olgu kısaca sunulduktan sonra, kandidemi epidemiyolojisi ile biyofilm oluşumundan bahsedilerek, uygun antifungal tedavi seçenekleri karşılaştırılacaktır.

OLGU SUNUMU

Sinüs sendromu tanısıyla takip edilmekte olan 69 yaşındaki kadın hasta, pacemaker takılması amacıyla hastaneye yatırılır. Obez olan hastada, polinöropati ve nefropatiye de yol açan insüline bağımlı diabetes mellitus tanısı mevcuttu. Hasta ayrıca arteriyel hipertansiyon, intermittan atriyal fibrilasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'na bağlı pulmoner hipertansiyon, bacaklarda kronik lenfödem ve divertiküler hastalık tanılarıyla da takip ediliyor.

Pacemaker takılma işlemi sorunsuz geçen hasta, işlemden iki hafta sonra ilerleyen dispne şikayetiyle kardiyoloji polikliniğine başvuruyor. İleri böbrek yetmezliği de bulunan hasta yatırılmasını takiben kötüleşerek yoğun bakım ünitesine alınıyor. Burada entübe edilen hastaya istenen ekokardiyografide, perikardiyal efüzyonun arttığı gözleniyor ve perikardiyotomiyle yaklaşık 600 mL hemorajik özellikte efüzyon sıvı boşaltılıyor. Bu esnada alınan kan kültürlerinde *Proteus mirabilis* üremesi üzerine, hastaya sepsis tanısıyla antibiyotik tedavisi başlanıyor. Yoğun bakım ünitesinde 20 gün takip ve tedavi edilen hasta, genel durumunun düzelmesi üzerine servise çıkartılıyor. Servise kabulünde koopere olan hastanın ateşi 37.6°C, lökosit sayısı 7.9/mm³, C-reaktif protein (CRP) değeri 60 mg/L olarak bulunuyor. Çekilen akciğer filmi ve elektrokardiyogramında, kardiyomegali ve pacemaker varlığı haricinde bir patoloji saptanmıyor. Servise yatışının dördüncü gününde ateşi yükselen hastanın, santral venöz kateteri çekilerek, kan kültürleri tekrarlanıyor. Batın ultrasonografisiyle idrar tetkiki normal bulunan hastaya ampirik olarak piperasilin-tazobaktam (3 x 4.5 g, IV) başlanıyor. Ateş yanıtı ile kliniği düzelen hastada, tedavinin beşinci günü tekrar ateş yükselme-

si nedeniyle tedavi imipenem (3 x 1 g, IV) ile siprofloksasin (2 x 400 mg, IV) ve vankomisin (2 x 1 g, IV) kombinasyonuna değiştiriliyor. Transözofageal ekokardiyografiyle endokardit tanısı dışlanan hastada alınan kan kültürlerinde ve gönderilen kateter ucunda *Candida albicans* üremesi tespit ediliyor. Ateşin yüksek seyretmesi nedeniyle intravenöz anidulafungin (ilk gün 200 mg/gün, sonra 100 mg/gün idame) başlanan hastada, suşun hassas gelmesi üzerine flukonazol tedavisine (800 mg/gün/IV) geçiliyor. Steril kan kültürünü takiben, 15 güne tamamlanarak tedavisi kesilen hastanın, alınan kontrol kültürlerinde, altıncı günden itibaren kandida üremesinin tekrarladığı tespit ediliyor. Bu esnada yapılan elektrokardiyografisinde pacemaker teli üzerinde hareketli nedbeler saptanan hastaya tekrar intravenöz anidulafungin başlanarak, kateterin çıkartılması öneriliyor. Hasta pacemaker çıkartılmasını kabul etmediğinden, de-eskalasyon düşünülmeden, tedaviye anidulafunginle devam kararı alınıyor. Kırk sekiz saat içerisinde kan kültürleri negatifleşen hastanın kontrol kan kültürlerinde de üreme tespit edilemiyor. İlk negatif kültürden sonra 16 güne tamamlanan tedaviyi takiben hasta şifa ile taburcu ediliyor. İlk yıl içerisinde yapılan aylık pacemaker kontrollerinde hastanın klinik durumunun iyi olduğu gözleniyor.

TARTIŞMA

İntravasküler kateterlerin kullanımı arttıkça, en önemli komplikasyonlardan biri olan kateter infeksiyonlarının görülme sıklığı da artmıştır. Bu komplikasyonun sonucunda gelişebilecek olan sepsis, zamanında ve doğru müdahale olmazsa, bilinen en önemli ve ölümcül infeksiyonlardan biridir. Katetere bağlı sepsis oranları periferik kateterler için %0.2-0.5 iken, santral venöz kateterler için %4-27 arasındadır (1). Santral venöz kateterler daha büyük venlere yerleştirildikleri ve daha uzun süre kaldıkları için infekte olma riskleri daha fazladır. İnfeksiyon gelişiminde konakla, kateterle, hastane ve ekiple ilişkili birçok risk faktörü vardır. Bunlar arasında uzun süreli kateterizasyon, sık manipülasyon, fazla lümenli kateter, kateter yerleşim yeri (femoral > jugüler > subklavyen) ve aseptik teknik önemli faktörlerdir. Kateter infeksiyon-

larında etkene yönelik en önemli risk faktörlerinden birisi de, patojenin katetere yapışabilme gücüdür. Bu yapışma bakterisi ve mantarların plazma ve matriks proteinlerinin biyomateryale yapışmasıyla başlar ve enfeksiyonun başlamasında temel belirleyici rol oynar. Biyofilm, glikokaliks adı verilen polisakarid bir yapı ile bakteri agregatlarından meydana gelir. Stafilokoklar ve kandida gibi mantarların plastik yüzeylere kolonize olmasında konakçı proteinlerinden ziyade, oluşturdukları bu glikokaliks yapısındaki madde sorumludur. Mikroorganizmanın türüne ve çevresel faktörlere bağlı olarak olgun bir biyofilm birkaç saat ile birkaç hafta içerisinde oluşabilir. Bu yapının opsonizasyon ve fagositozu inhibe ettiği, T ve B lenfosit sayısını azaltarak sitotoksik aktiviteyi ve immünglobulin yapımını engellediği gösterilmiştir (1). Bu tabaka makrofajlara, fagositik hücrelere, nötrofillere ve antibiyotiklere karşı bariyer görevi oluşturmakta, böylece patojenler konak savunma mekanizmalarından kurtulmaktadır. Biyofilmin üst kısımlarından kopan hücreler yeni odalarda biyofilm oluşturabilir. Glikokaliks içerisindeki bakteri veya mantarların ilaç direnci de yüksek olmaktadır. Bu yapı mikroorganizmaları barındıran korunaklı bir yapıdır. Biyofilimde yer alan patojenler antimikrobik ajanlara 200-500 kat daha dirençlidir (1). Tıbbi açıdan biyofilm oluşturan en önemli patojenler *Staphylococcus* spp. ve *Candida* spp.'dir. Kandida türlerinin insan endotelial hücrelerine aderensi ve penetrasyonu, diğer mantarlara göre çok yüksektir; bunlar arasında da *C. albicans* gerek plastik yüzeylere gerekse endotel yüzeyine en güçlü yapışan türdür. Kandidaların damar duvarına penet-

rasyonunu, organ parankimine geçişte önemli bir yol olarak kullandığı bilinmektedir. Kandideminin en sık nedeni *C. albicans*'tır, ancak sırasıyla *Candida glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'de etken olarak artmaktadır. Bu artış önemlidir, çünkü bazı *C. glabrata* izolatlarıyla tüm *C. krusei* izolatları flukonazole dirençlidir.

Kandidemi, derin organ veya yabancı cisim enfeksiyonlarının (santral venöz kateter, pacemaker vs.) hem belirtisi hem de sonucudur. Bu enfeksiyonların akla gelmesi de, tanı konması da güçtür. Zamanında tanı alan hastalarda dahi önemli bir ölüm oranına sahip olan kandidemi tanısında erken tedavi mortaliteyi düşüren en önemli ve etkin faktördür. Bu erken tedavi kararı, bazen kesin tanı olmaksızın, enfeksiyon şüphesiyle tedaviye başlamayı gerektirebilir. Santral venöz kateter, hemodiyaliz/renal yetmezlik, ameliyat hikayesi, mekanik ventilasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, debilitate edici altta yatan hastalıklar, yoğun bakım ünitesinde 10 günden fazla yatış gibi birçok risk faktörünün iyi bilinmesi, erken etkin tedavi ile hayatta kalım oranını artırmaktadır. Pratikte de benzerlerini oldukça sık gördüğümüz bu örnek olguda, öncelikle infekte pacemaker telinin çıkartılması önerilmelidir (Tablo 1). Ancak kateterin çıkartılması önerisi, hatırı sayılır bir yüzde kabul edilmemekte, konağa ait faktörler (nötropeni vs.) veya cerrahi olarak girişim yapılabilmesi mümkün olmayan olgular artmaktadır. Santral kateterler çıkartılmadan tamamlanan tedavilerde, bakteremikandidemi nüks riskinin 5-7 kat arttığı bildirilmiştir (2). Kateterin çıkartılmadığı durumlara ait bir tedavi protokolü ise henüz oluşturulamamıştır. Bu

Tablo 1. Kateter çıkarma endikasyonları

- Uygun tedaviye rağmen ateşin 48 saat içerisinde düşmemesi ve kan kültür pozitifliğinin 72. saatte devam etmesi
- Septik tromboflebit, port cebi apsisi, tünel enfeksiyonu, tıkalı kateter
- Endokardit
- Hipotansiyon
- Virülen veya slime faktörü olan bakteriler
Staphylococcus aureus, vankomisine dirençli enterokoklar, *Candida* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Mycobacterium* spp. vs.



durumda tedaviye, infeksiyon tipi (lokal, sistemik), etken mikroorganizma, kateter tipi ve konağın durumuna göre karar verilmelidir. Gram boya, kültür ve antibiyogram sonuçlarıyla da mümkün olduğu kadar spesifik bir tedaviye geçmek gerekir, çünkü mortalite kateter dışı kandidemilere göre %20 daha yüksektir (3). *C. albicans* başta olmak üzere tüm kandida suşlarına ait kateter infeksiyonu sıklığı artmaktadır. Kanda kandida üremesi hiçbir koşulda kontaminasyon olarak değerlendirilmemeli ve odak acilen araştırılmalıdır. Pek çok hasta için bu odak kateter olmaktadır. Kandidemi varlığında etkin antifungal tedavi derhal başlanmalı, kateterin çıkartılmasıyla yetinilmemelidir.

Kandida infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar polienler, azoller ve ekinokandinlerdir. Kandidemi tedavisinde, azoller içerisinde, düşük minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri ile vorikonazol, flukonazole üstün bulunmaktadır. Ancak, her iki ilaç arasında çapraz direnç görülmesi sıklıkla (özellikle *C. glabrata*'da). Aynı gruptan posakonazol ile itraconazolün sistemik infeksiyonlarda kullanım endikasyonu yoktur. Ekinokandin grubunda ise kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin yer alır. Bu grup ajanlar kandida suşlarına karşı mükemmel etkinlikleri, düşük toksisite profilleriyle bilinir; kandidemi ve invaziv kandidiyaz tedavilerinde endikasyon almışlardır. Geniş spektrumlu etkinlikleriyle kandidemi ve invaziv kandidiyazda yaygın olarak kullanılır. Bu gruba karşı direnç, çok az sayıda suşta tarif edilmiştir. Kandidemi varlığı veya riski, azol kullanım hikayesi, diğer antifungallere intolerans ve *C. krusei* ile *C. glabrata* infeksiyonları öncelikle bu ajanların kullanımını akla getirmelidir. Amfoterisin B, polien grubu bir antifungaldir. Yıllardır kandidiyaz tedavisinin standart ilacı olmuştur, ancak neden olduğu nefrotoksisite ve diğer yan etkiler nedeniyle artık daha az kullanılmaktadır. Ekinokandinler de, flukonazol de, amfoterisin B'ye göre daha iyi tolere edilmektedir (1). Amfoterisin B, enjeksiyonu takiben retikuloendotelial sistemde biriktiğinden, kana yavaş salınır ve inhibitör seviyelere geç ulaşılır, bu yüzden erken yanıt beklenen immünsüpresif hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (4). Bu örnek olguda amfoterisin B, hastada renal

yetmezlik olduğundan tercih edilmemiştir. Kandidemi tedavisindeki başarısızlıkların önemli bir sebebinin de infeksiyonun başta basit ve nonkomplike kabul edilmesi olduğu bildirilmektedir (5). Bazı olgular yeterli tedavi almış olsalar bile, rekürren kandidemi, endoftalmit ve endokardit riski, bu seçici gruplar için, çok yüksek olabilmektedir. Başka bir deyişle, uygun antifungal tedaviden beklenen, kandidemi tedavisiyle birlikte, varsa septik odağın kontrol altına alınmasıdır, çünkü tekrarlayan kandidemiler bu odaklardan kaynaklanmaktadır. Odak kontrolünde ise, biyofilm içerisindeki etkinliği ile anidulafungin diğer ajanların önüne geçmektedir. Biyofilm oluşumu, kandida suşlarının önemli bir virülans faktörüdür ve antifungal tedaviye direncin en önemli nedenlerindedir. Anidulafungin ile kaspofunginin, *C. albicans* ve *C. glabrata* biyofilmleri içerisindeki etkinliklerini karşılaştıran bir makale, bu iki ajanın da biyofilm oluşturan mantarlara karşı yüksek etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir (6). Bu etkinliğin mekanizmalarının araştırıldığı bir başka makalede ise anidulafunginin subinhibitör konsantrasyonlarda dahi, diğer ekinokandinlerden farklı olarak, fagosit aracılı hasara da yol açarak, daha hızlı ve güçlü bir antifungal etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (7). Bu veriler, anidulafunginin kandida endokarditi, kateter-pacemaker ilişkili endokardit, septik pulmoner kandidiyaz, septik emboli gibi derin kandida infeksiyonlarında gösterilmiş bulunan güçlü etkinliği desteklemektedir (4). Hasta çeşitliliğinden dolayı bir tedavi protokolü hazırlamak zor olmakla birlikte, mortalite oranlarının en az %40 civarında beklendiği kandidemi olgularında [intravasküler kateter, hemodiyaliz ihtiyacı olan böbrek yetmezliği, azol kullanım hikayesi, santral sinir sistemi-kalp kapağı-göz ve/veya viseral organ tutulumuyla gastrointestinal cerrahi geçirmiş hastalarda, kortikosteroid/immünsüpresif/geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, malignite (özellikle gastrointestinal sistem) ile flukonazole yanıtız olgularda] tedavide, gerekirse acilen ampirik olarak anidulafungin önerilmelidir (8). Başlangıç tedavisinde flukonazol tercih edilmemelidir. Sunulan olguda da, benzer bir yaklaşım kabul edilmiş, anidulafunginin böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde doz ayarlaması olmaması da bu olguda tercih edil-

mesinin bir diğer nedeni olmuştur. Komplike olmamış kandidemi olgularında tedavi süresi 10-14 gün, aksi durumlarda daha uzundur. Katetere bağlı kandidemde kateter çıkartılması sonrasında hemokültür negatifleşse bile antimikotik tedavinin devam etmesi gerekir. Son yıllarda tamamlanan çalışmalar, kandidemi olgularında tedaviye parenteral başlanarak (ekinokandin ile yaklaşık 15-20 gün), septik odağın kontrolü ile birlikte flukonazole geçilmesini (hassas olması koşuluyla *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* için, bir-12 ay) önermektedir.

KAYNAKLAR

1. www.uptodate.com. Kauffman CA, Marr AK, Thorner AR. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults. 2012.
2. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemi. *Clin Infect Dis* 2004;38:1119-27.
3. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640.
4. Falcone M, Russo A, De Rosa FG, Pasero D, Toma L, Raponi G, et al. Clinical experience of anidulafungin for the treatment of patients with documented candidemia. *J Chemo* 2010; 22:397-401.
5. Clancy C, Barchiesi F, Falconi DiFrancesco L, Morris AJ, Syndman DR, Yu VL, et al. Clinical manifestations and molecular epidemiology of late recurrent candidemia and implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:585-92.
6. Kucharicova S, Tournu H, Lagrou K, Van Dijck P, Bujdakova H. Detailed comparison of *Candida albicans* and *Candida glabrata* biofilms under different conditions and their susceptibility to caspofungin and anidulafungin. *J Med Microb* 2011;60:1261-9.
7. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Georgiadou E, Roilides E. Additive antifungal activity of anidulafungin and human neutrophils against *Candida parapsilosis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:588-91.
8. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Sibel GERGİN GÜNDEŞ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
41380 Umuttepe, Kocaeli-Türkiye

E-posta: sgundes@yahoo.com

