



Olgu Sunumu (Case Report)

Cilt 3 - Sayı 1: 14-17 / Ocak 2020

(Volume 3 - Issue 1: 14-17 / January 2020)

PROBİYOTİK KULLANIMINDA İMMUNSÜPRESİF HASTA PROBLEMİ: KANSER KEMOTERAPİSİ ALAN HASTADA *SACCHAROMYCES BOULARDII* FUNGEMİSİ: OLGU SUNUMU

Sevil ALKAN ÇEVİKER^{1*}, Harun YILDIRIM², Emel YILDIZ³

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 43040, Kütahya, Türkiye

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, 43040, Kütahya, Türkiye

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, 43040, Kütahya, Türkiye

Gönderi: 13 Temmuz 2019; **Kabul:** 23 Eylül 2019; **Yayınlanma:** 01 Ocak 2020
(**Received:** July 13, 2019; **Accepted:** September 23, 2019; **Published:** January 01, 2019)

Özet

Probiyotikler genellikle, *Clostridium difficile*'nin neden olduğu antibiyotikle ilişkili ishal tedavisinde bir adjuvan olarak reçete edilir ve güvenilir bir preparat olarak kabul edilir. Ancak son zamanlarda, literatürde, probiyotik tedavisi sonrası özellikle immunsüpresif hastalarda gelişen fungemilerle ilgili bildirimler mevcuttur. Biz bu yazımızda, mide kanseri nedeniyle kemoterapi alan, *Saccharomyces boulardii* içerikli probiyotik tedavisi sonrası fungemi gelişen ve yoğun bakım yatışı gerektiren bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: *Saccharomyces boulardii*, Probiyotik, Fungemi.

Immunosuppressive Patient Problem in Probiotic Use: *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient receiving cancer chemotherapy: Case Report

Abstract: Probiotics are generally prescribed as an adjuvant in the treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile* and are considered a safe preparation. Recently, however, there have been reports in the literature about fungemia that develop after probiotic treatment, especially in immunosuppressive patients. In this article, we aimed to present a patient who received chemotherapy for gastric cancer, developed fungemia after *Saccharomyces boulardii* probiotic treatment and required intensive care.

Keywords: *Saccharomyces boulardii*, Probiotic, Fungemia

*Corresponding author: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 43040, Kütahya, Türkiye

1. Giriş

Probiyotiklerin en yaygın kullanılan ve kabul gören tanımı, “ağız yoluyla yeterli miktarda alındığında konağın sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” şeklindedir (Kutlu, 2011). Probiyotikler, akut diyare, alerji, solunum yolu enfeksiyonları, irritabl barsak sendromu ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi çeşitli durumlar için kullanılmaktadır. Ek olarak, halen araştırılmakta olan probiyotikler için potansiyel klinik uygulama alanları, kolon ve mesane kanseri, diyabet, greftversus-host hastalığı gibi birçok hastalığın gelişiminin engellenmesidir (Goldin ve ark., 2008, Guarner ve ark., 2017).

Güney Kaliforniya Kanıtı Dayalı Uygulama Merkezi, probiyotiklerle ilgili bulaşıcı komplikasyonlar konusunda yapılan randomize çalışmaların yetersiz olduğunu ve yapılan çalışmalarda tutarsızlıklar olduğunu bildirmektedir. Bu nedenlerle mevcut literatürün probiyotiklerin güvenliği ile ilgili soruları net cevaplayamadığından, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu savunmaktadır (Hempelve ark., 2011).

Biz bu yazımızda, mide kanseri nedeniyle kemoterapi alan, *Saccharomyces boulardii* içerikli probiyotik tedavisi sonrası fungemi gelişen ve yoğun bakım yatışı gerektiren bir olguyu sunmayı amaçladık.

2. Olgu Sunumu

70 yaşında, mide kanseri nedeniyle kemoterapi alan ve kemoterapi portu bulunan erkek hasta, acil servise ateş yüksekliği ve ishal şikayeti ile başvurdu. Hastanın öyküsünde 6 aydır mide kanseri (evre 4) tanısı mevcuttu. 3 ay önce kemoterapi portu takılma öyküsü vardı. En son kemoterapisini 2 hafta önce almıştı. Hastanın 4 gündür ishal şikayeti olduğu ve 2 gün önceki acil servise başvurusunda semptomatik tedaviler ile *S. boulardii* içerikli probiyotik tedavisi verildiği öğrenildi. Hastanın son 1 gündür ateş yüksekliği, üşüme, titreme şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenesinde (FM) ; genel durumu orta, bilinci açık, oryantekoopere idi. Ateş 39,1°C, nabız 100/dk, solunum sayısı 22/dakika idi. Kan basıncı 100/60 mmHg ve oksijen saturasyonu %92 idi. Batın muayenesinde barsak sesleri artması ve yaygın hassasiyeti dışında patolojik FM bulgusu yoktu. Port etrafında akıntı, kızarıklık ve hassasiyet yoktu. Kardiyak muayenesinde üfürüm saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; lökosit sayısı: 1700/µL (polimorfonükleer lökosit: 460), trombosit sayısı: 97,000/mm³, C-reaktif protein: 120 mg/L, kan şekeri: 91 mg/dL, üre: 42 mg/dL, kreatinin: 1,8 mg/dL olarak saptandı. Febril nötropenik olan hasta ishal ve ateş etyolojisini araştırmak amaçlı Enfeksiyon Hastalıkları servisine yatırıldı. Hastanın kan,

gayta ve idrar kültürleri alındı. Gayta mikroskopisi, gaytada adezin antijeni, Rota virüs antijeni ve *C. difficile* toksin A+B gönderildi. Normal olarak saptandı. Hidrasyon ve febril nötropeni protokolüne göre ampirik olarak renal dozlarda piperasilin tazobaktam 4x2,25 gr IV ve tiflit ön tanısıyla metronidazol 3x500 mg IV tedavileri başlandı. Batın bilgisayarlı tomografisi (BT) istendi. BT’de tiflit lehine patolojik bulgu saptanmadı. Gayta ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Yatışının 3. günü olmasına rağmen ateş yanıtı alınmayan hastadan tekrar kan kültürü alındı. Toraks BT çekildi. Fungal enfeksiyon lehine bulgu saptanmadı. Hastanın piperasilin tazobaktam tedavisi stoplanarak, ampirik olarak meropenem 2x1 gr IV tedavisine geçildi. Yatışının 4. gününde hastanın kan kültüründe maya sinyali verdi. Flukanazol 1x800 mg IV yükleme, 1x400 mg IV idame tedavisi ampirik olarak başlandı. Hastanın oksijen saturasyonu düştü, solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Kan kültürlerinde *S. boulardii* üremesi oldu. *S. boulardii* BacT/Alert (BioMérieux, Fransa) sistemi ile iki kan kültüründen izole edildi ve üreyen etken flukanazole duyarlı olarak saptandı. Kan kültürlerindeki üreyen etken flukanazole duyarlı olduğundan tedaviye devam edildi. Kan kültürleri günlük tekrarlandı. Tedavinin 2. gününden itibaren alınan kan kültüründe maya üremesi olmadı. Negatif kan kültüründen sonra 14 gün tedavi verildi. Hastaya fungemi nedeniyle odak aranması açısından; batın ultrasonografisi (USG), göz dibi incelemesi, tam idrar tahlili, port için yüzeysel yumuşak doku USG ve ekokardiyografi istendi. Fungemi odağı saptanamadı. Hasta flukanazol tedavisinin 3. gününden itibaren nötropeniden çıktı. Hastanın nötropeniden çıkması üzerine meropenem tedavisi stoplandı. Antifungal tedavisinin 7. gününde laboratuvar ve klinik bulguları düzelmesi üzerine hasta servisimize alındı, klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

3. Tartışma ve Sonuç

Saccharomyces cerevisiae normal insan bağırsak florasının bir parçası olarak kabul edilir. Yapılan genotipik analizler sonucunda *S. cerevisiae*'nin bir alt tipi olan *S. boulardii*, 1950'li yıllardan bu yana probiyotik olarak kullanılmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle antibiyotik ilişkili diyare ve turist ishalinin destek tedavisinde en sık kullanılan probiyotiktir (Martin ve ark., 2017; Eren ve ark., 2014; Goldin ve ark., 2008, Hennequin ve ark., 2000; Kara ve ark., 2018). Antibiyotikle ilişkili diyare, turist ishalinde kullanımının yanı sıra; yetişkinlerde akut diyare, *Helicobacter pylori* ile ilgili hastalıklar, *Clostridium difficile*, *Salmonella typhi* enfeksiyonları, ülseratif kolit, laktöz intoleransı, non-

alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatik ensefalopati, radyasyon koliti, alerjik hastalıklar, pankreatit ve Crohn hastalığı gibi çeşitli hastalıklara karşı klinik etkinlik açısından test edilmiş bir probiyotiktir (Martin ve ark., 2017; Hempel ve ark., 2011; Packey ve ark., 2010; URL1). Dünya Gastroenteroloji Derneği (World Gastroenterology Organisation: WGO) 2017 rehberlerine göre probiyotiklerin bu hastalıklarda kullanımı kanıt düzeyininin 1 ile 3 arası olduğu bildirilmektedir (Guarner ve ark. 2017).

1990'lı yıllardan itibaren bu ajanların yaygın kullanımıyla birlikte, literatürde özellikle invazif fungal enfeksiyonlarla ilgili raporlar mevcuttur (Enache-Angoulvant ve ark., 2005; Posterarove ark., 2005; Herbrecht ve ark., 2005; Muñoz P ve ark., 2005; Cesaro ve ark., 2000; Santino ve ark., 2014; Roy ve ark., 2017; Kara ve ark., 2018; Fadhel ve ark., 2019). Bu hastalarda septik şok ve özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda mortalite oranlarında artışa neden olabilir (Herbrecht ve ark., 2005; Muñoz P ve ark., 2005). Sunulan bu nötrojenik olguda da, probiyotik tedavisi sonrası *S. boulardii* fungemisi gelişmiş olup, kullanılma öyküsü olan probiyotik (*S.boulardii*) preparatındaki şuş ile moleküler düzeyde benzerlik varlığı açısından inceleme yapma imkanı olmasa da olası probiyotik ilişkili fungemi dışında odak saptanmamıştır.

Probiyotik kullanımı sonrası fungemi açısından; immünsüpresif tedavi alanların, santral kateteri olanların, yaşlı ve çocukların risk grubu olduğu bildirilmektedir (Hempelve ark., 2011). Yoğun bakımda probiyotik tedavisi sonrası fungemi gelişen yedi olgunun retrospektif incelendiği bir çalışmada; bütün bu hastaların SAPS II (Simplified Acute Physiology Score (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru)) skorları ile değerlendirildiğinde ağır hasta oldukları, üçünün immün sistemi baskılanmış (kaşeksi ve kortikosteroidler) ve yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalan (39 ± 16 gün) hastalar oldukları bildirilmiştir (Lherm ve ark., 2002). Ayrıca yine aynı çalışmada tüm olgular için risk faktörleri olarak; enteral beslenme, santral venöz kateter ve fungemi öncesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bildirilmiştir (Lherm ve ark., 2002). Bir başka çalışmada; yanık, HIV (İnsan Immün Yetmezlik Virusu) enfeksiyonu, periton diyalizi, romatoidartrit, kalp cerrahisi, batin cerrahisi, multiple travma, malignite, kemik iliği transplantasyonu, nötrojeni, siroz, gastrik tüp uygulaması, probiyotik kullanımı, protez kapak varlığı gibi nedenlere bağlı da *Saccharomyces* fungemisi geliştiği bildirilmektedir (Muñozve ark., 2005). Sunulan olgu da 70 yaşında, mide kanseri nedeniyle kütatif cerrahi rezeksiyon ve sonrasında adjuvan kemoterapi alan hasta enteral tedavi almaktaydı. Hastanın sık hastane yatışı öyküsü ve subklaviyan vende kemoterapi portu mevcuttu. Acil servise başvuru anında, en son kemoterapisini 2 hafta önce alan hasta nötrojenik olarak saptanmıştı.

Bir çalışmada fungeminin probiyotik uygulanmasından 180 gün sonra tespit edildiği bildirilmektedir (Landaburu

ve ark., 2019). Bir başka 60 *S. cerevisiae* fungemi vakası içeren bir literatür derlemesinde, probiyotik uygulanmasından sonra ortalama $10 \pm 62,3$ gün (4-300 gün) sonra *Saccharomyces* fungemisi (Muñozve ark., 2005) geliştiği bildirilmiştir. Sunulan vaka en son 2 gün önce probiyotik kullanmıştır. Literatüre göre daha erken sürede fungemi gelişmiştir.

Saccharomyces fungemisi saptanan hastaların antifungal tedavisine ilaveten kateter değişimi yapılması gerektiği bildirilmektedir (Lherm ve ark., 2002). Ancak sunulan olguda port olmasına rağmen kontrol kan kültürlerinde üreme olmaması ve klinik, laboratuvar düzelme olması nedeniyle port çıkarılmamıştır.

Saccharomyces fungemisi tedavisinde flukanazol, mikofungin, amfoterisin B kullanılabileceği bildirilmektedir (Lherm ve ark., 2002, Fadhel ve ark., 2019). Sunulan olgu da flukanazol ile tedavi edilmiş olup kür sağlanmıştır.

Sonuç olarak; özellikle immünsüpresif hastalarında *S. boulardii* içeren probiyotik reçete edilirken fungemiye neden olabileceğinden, bu hastalarda bu grup probiyotiklerden kaçınılmasını önermekteyiz.

Teşekkür ve Bilgilendirme

Bu vaka sunumu, 5-8 Kasım 2019 tarihleri arasında Bafra, Kıbrıs'ta düzenlenen 3. Argev Aile Hekimleri Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. 2000. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. Support Care Cancer, 8(6): 504-505.
- Eren Z, Gürol Y, Sönmezoğlu M, Eren HŞ, Çelik G, Kantarcı G. 2014. Probiyotik tedavisinden sonra yaşlı bir hastada gelişen *Saccharomyces cerevisiae* fungemisi. Mikrobiyol Bul, 48(2): 351-355.
- Fadhel M, Patel S, Liu E, Levitt M, Asif A. 2018. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a critically ill patient with acute cholangitis and long term probiotic use. Med Mycol Case Rep, 23: 23-25.
- Goldin BR, Gorbach SL. 2008. Clinical indications for probiotics: an overview. Clin Infect Dis, 46(2): 96-100.
- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J. 2017. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. <https://www.worldgastroenterology.org> (erişim tarihi: 09.09.2019).
- Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttrop MJ, Johnsen B, Shanman R, Slusser W, Fu N, Smith A, Roth B, Polak J, Motala A, Perry T, Shekelle PG. 2011. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 200: 1-645.
- Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P. 2000. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 19(1): 16-20.
- Herbrecht R, Nivoix Y. 2005. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. Clin Infect Dis, 40(11): 1635-1637.
- Kara I, Yıldırım F, Özgen Ö, Erganiş S, Aydoğdu M, Dizbay M,

- Gürsel G, Kalkanci A. 2018. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after probiotic treatment in an intensive care unit patient. *J Mycol Med*, 28(1): 218-221.
- Kutlu T. 2011. Pre ve Probiyotikler. *Türk Ped Arş*, 46 (Özel Sayı): 59-64.
- Landaburu MF, López Daneri GA, Relloso S, Zarlenga LJ, Vinante MA, Mujica MT. 2019. Fungemia following *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* probiotic treatment in an elderly patient. *Rev Argent Microbiol*, pii: S0325-7541(19)30051-3.
- Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, Caen D, Malbrunot C. 2002. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 28(6): 797-801.
- Martin IW, Tonner R, Trivedi J, Miller H, Lee R, Liang X, Rotello L, Isenbergh E, Anderson J, Perl T, Zhang SX. 2017. *Saccharomyces boulardii* probiotic-associated fungemia: questioning the safety of this preventive probiotic's use. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 87(3):286-288.
- Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, Rincón C, Hortal J, Peláez T. 2005. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*, 40(11): 1625-1634.
- Packey CD, Ciorba MA. 2010. Microbial influences on the small intestinal response to radiation injury. *Curr Opin Gastroenterol*, 26(2): 88-94.
- Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, Jillwin J, Chakrabarti A. 2017. Seven cases of *Saccharomyces fungaemia* related to use of probiotics. *Mycoses*, 60(6): 375-380.
- Santino I, Alari A, Bono S, Teti E, Marangi M, Bernardini A, Teggi A. 2014. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probioticum. *Int J Immunopath Ph*, 143-146.
- URL1: Probiotics for gastrointestinal diseases. <https://www.uptodate.com/contents/probiotics-for-gastrointestinal-diseases> 2018, (erişim tarihi: 9 Eylül 2019).