

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ NÖTROPENİK ATEŞLİ HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *CANDIDA* TÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF *CANDIDA* SPP. ISOLATED FROM FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Elif ŞAHİN¹ Gülden ERSÖZ¹ Feza OTAĞ² Özlem KANDEMİR¹
Naci TİFTİK³ Ali KAYA¹ Atilla YALÇIN³

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

¹ Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³ İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Anahtar Sözcükler: Mantar infeksiyonu, nötropenik ateş, *Candida albicans*, *Candida* türleri

Keywords: Fungal infection, febrile neutropenia, *Candida albicans*, *Candida* species

Geliş: 16 Mart 2006

Kabul: 17 Temmuz 2006

ÖZET

Candida türleri nosokomial mantar infeksiyonlarına sık neden olan önemli etkenlerdir. Kan kültürlerinden izole edilen mayaların önemli bir kısmını hala *C. albicans* oluşturmakla birlikte non-albicans türlerde artış olduğu gözlenmektedir. Bu çalışmada, hematolojik maligniteli nötropenik hastaların çeşitli klinik örneklerinden kolonizasyon ya da infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Candida* türleri değerlendirildi. Mart 2003-Aralık 2005 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde yatan kırk nötropenik ateşli olgunun 19'u kadın, 21'i erkekti ve yaş ortalamaları 53.62 ± 18.42 idi. Tüm hastalarda altta yatan hastalık hematolojik malignensiydi. MASCC skorlama sistemine göre tüm hastalar yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Toplam 88 maya suşu konvansiyonel ve API 32 C asimilasyon yöntemleriyle tür düzeyinde tanımlandı. Kökenlerin 39'u (%44.3) *C. albicans*, 49'u (%55.7) non-albicans *C. idi* (17 *C. tropicalis* (%19.3), 12 *C. parapsilosis* (%13.7), 10 *C. glabrata* (%11.4), altı *C. kefyr* (%6.8), dört *C. krusei* (%4.5)). *Candida parapsilosis* kan kültürlerinden sıklıkla izole edilen türdü (%41.3). Otuz iki hastaya 15.92 ± 9.71 gün süreyle ampirik antifungal tedavi uygulandı. Sonuç olarak, nötropenik ateşli olgularda non-albicans kandida oranının arttığı (%55.7) saptandı. Bu artış ampirik tedavide antifungal seçiminde yol gösterici olmasının yanı sıra, nedenlerinin irdelenmesi gereğini de gündeme getirmiştir.

SUMMARY

Candida species are the most important causes of nosocomial fungal infection. *Candida albicans* remains the most prevalent yeast isolated from blood cultures; however, an increase in the proportion of candida bloodstream isolates due to non-albicans species has been reported. In this study, the specimens of neutropenic patients with hematologic malignancies were analyzed to evaluate the colonization and infection by *Candida* species. Forty febrile neutropenic patients hospitalized in the Mersin University Hospital between March 2003 and December 2005 were evaluated. Of these patients 19 were female, 21 were male and the mean age was 53.62 ± 18.42 years. The underlying diseases in all patients were hematological malignancies. All patients were in the high risk group during attacks according to MASCC scoring system. A total of 88 yeast strains were identified in terms of fermentation and assimilation reactions with API 32C and conventional methods: 39 *C. albicans* (44.3%) and 49 (%55.7) non-albicans species including 17 (19.3%) *C. tropicalis*, 12 (13.7%) *C. parapsilosis*, 10 (11.4%) *C. glabrata*, 6 (6.8%) *C. kefyr*, and 4 (4.5%) *C. krusei*. The most frequently isolated species from blood cultures was *C. parapsilosis* (41.3%). Thirty-two patients had empiric antifungal therapy for an average of 15.92 ± 9.71 days. In conclusion, a high isolation rate of non-albicans *Candida* species (55.7%) was determined. This will be a guide for the choice of empiric antifungal therapy as well as determining the causes of increasing rate of non-albicans *Candida* isolation.

GİRİŞ

Hematolojik malignitesi olan hastalar hastalığa veya uygulanan tedavilere bağlı olarak immün sistemi baskılanmış, ciddi infeksiyon riski ile karşı karşıya, tıbbi açıdan genel durumu bozuk ve birçok invazif girişim uygulanması gerekebilecek bir gruptur. *Candida albicans* başta olmak üzere diğer kandidalar, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı infeksiyonlara neden olarak önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedirler. Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin (PNL) mutlak sayısının $500/\text{mm}^3$ altına düşmesiyle karakterize nötropeni, kanser ve diğer immün sistemi baskılanmış kişilerde infeksiyonların kolayca gelişmesine zemin hazırlar (1). Bununla birlikte, modern tıbbın ilerlemesiyle birlikte invazif girişimlerin artması, agresif immünosupresif tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı vb. *Candida* infeksiyonlarında artışa katkıda bulunmaktadır. Kandidemi yüksek mortalite ve uzamış hastane yatış süresi ile ilişkilidir (2).

Ateşi olan nötropenik olgularda gözlenen infeksiyonların ampirik tedavisinde hasta özelliklerinin yanı sıra hastanenin ve söz konusu ünitenin mikro-organizma profilinin bilinmesi tedavi etkinliğinin artırılması, sonuçta da ölüm riskinin azaltılması açısından önemlidir.

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Servisi'nde yatan febril nötropenik hastalardan soyutlanan *Candida* cinsi mayalar ve bu hastaların kandida infeksiyonu açısından risk oluşturabilecek özellikleri irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2003-Aralık 2005 tarihleri arasında hastanede yatırılarak izlenen nötropenik ateş tanısı konulmuş hematolojik maligniteli olgulardan alınan kültürlerin mikrobiyolojik incelemesi sonucunda izole edilen mayalar çalışma kapsamına alındı. Saf kültür olarak elde edilen mayalar morfolojileri, çimlenme deneyi, mısır unu-Tween 80 agardaki mikroskopik görünüşleri, CHROM agardaki koloni rengi (BBL, Fransa) ve API 20 C AUX (bio-Merieux, Fransa) oksonogram kiti kullanılarak tür düzeyinde tanımlandırıldı.

Tüm olgularda risk grubunu belirlemede "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC) skorlama sistemi kullanıldı (3). MASCC skorlamasına göre ≥ 21 puan alan olgular düşük < 21 puan alanlar ise yüksek riskli grup olarak değerlendirildi. İnfeksiyon tanısı; klinik, ikiden fazla kan kültüründe veya iki farklı alan-

da aynı tür *Candida* üremesi ile konuldu. Diğer olgular kolonizasyon olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmada *Candida* üremesi olan toplam 40 febril nötropenik olgu incelendi. Olguların 19'u (%47.5) kadın, 21'i (%52.5) erkek ve yaş ortalamaları 53.62 ± 18.42 (17-83) idi. Hastanede yatış süresi ortalama 24.22 ± 13.07 (6-67) gün, ortalama nötrofil sayısı 284.04 ± 212 (0-564), ortalama nötropeni süresi 10.03 ± 5.13 (3-22) gündü. Olguların 38'inin (%95) periferik kateteri, 11'inin (%27.5) santral venöz kateteri, 22'sinin (%55) idrar sondası vardı ve 21 (%52.5) olguya total parenteral beslenme (TPN) uygulanmakta idi (Tablo 1).

Tablo 1. Febril nötropenili olguların demografik özellikleri, mantar infeksiyonu için risk faktörleri ve tanıları

Özellik	Ortalama \pm SD
Yaş (yıl)	53.62 \pm 18.42
Cinsiyet	
Erkek	21
Kadın	19
Nötropeni süresi (gün)	10.02 \pm 5.13
Nötrofil sayısı (/mm ³)	284 \pm 212
Yatış süresi (gün)	24.22 \pm 13.07
Antifungal profilaksi	yok
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (gün)	19.87 \pm 12.96
Anti-fungal kullanımı (gün)	15.92 \pm 9.71
	Sayı (%)
Parenteral beslenme solusyonu (%)	21 (52.5)
İdrar sondası kullanımı (%)	22 (55)
Periferik kateter kullanımı (%)	38 (95)
Santral venöz kateter (%)	11 (27.5)
Tanı	
Lenfoma	14 (35)
Akut myelositer lösemi	12 (30)
Multipl myelom	3 (7.5)
Kronik lenfoblastik lösemi	3 (7.5)
Kronik myelositer lösemi	2 (5)
Akut lenfoblastik lösemi	2 (5)
Diğer	4 (10)
Toplam	40 (100)

MASCC skorlama sistemine göre, atak sırasında olguların hepsi yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Olguların tanılarına göre dağılımı Tablo 1'de verildi. Olguların 15'inde infeksiyon tanısı fungemi, 11'inde solunum sis-

Tablo 2. *Candida* kökenlerinin türlere ve izole edildikleri örneklere göre dağılımı

Örnek	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefir</i>	<i>C. krusei</i>	Toplam (%)
Kan	10	5	12	1	1	-	29 (33.0)
Balgam	9	5	-	6	3	2	25 (28.4)
İdrar	7	5	-	3	2	2	19 (21.6)
Boğaz	4	-	-	-	-	-	4 (4.5)
Kateter	2	2	-	-	-	-	4 (4.5)
Yara	4	-	-	-	-	-	4 (4.5)
Apse	2	-	-	-	-	-	2 (2.3)
Dışkı	1	-	-	-	-	-	1 (1.1)
Toplam(%)	39 (44.3)	17 (19.3)	12 (13.7)	10 (11.4)	6 (6.8)	4 (4.5)	88

temi infeksiyonu, dördünde üriner sistem infeksiyonu, ikisinde diğer infeksiyonlar şeklinde iken ve sekiz olgu kolonizasyon olarak değerlendirildi. Araştırmaya alınan 40 olguda 88 *Candida* cinsi maya izole edildi. *Candida* üreyen örneklerin 29'u kan, 19'u idrar, 25'i balgam, dördü vasküler kateter, altısı yara, dördü boğaz ve biri dışkı idi. *Candida* kökenlerinin türlere ve izole edildikleri örneklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi; 49 örnekten (%55.7) izole edilen non-*albicans Candida* türleri içinde de en sık olanı *C. tropicalis*'ti (% 19.3).

Nötropenik ateş ampirik tedavisinde 19 olguda karbapenem monoterapisi, altı olguda anti-pseudomonal sefalosporin+aminoglikozit, beş olguda sefepim + glikopeptit, dört olguda karbapenem + glikopeptit ve altı olguda diğer tedaviler uygulandı. Antibiyotiklerin verilme süresi ortalama 19.87±12.96 (7-58) gündü. Ortalama 15.92±9.71 (5-42) gün antifungal tedavi alan olgularda seçilen anti-fungal ilaçlar flukonazol (%25), amfoterisin B (%62.5) ve kaspofungin (%12.5) idi. Olguların %20'sine antifungal tedavi verilmemişti. Flukonazol tedavisi alanların yarısında tedavi klinik yanıtızsızlık nedeniyle amfoterisin B ile; amfoterisin B tedavisi alan hastaların ise dörtte birinde gelişen yan etkiler nedeniyle kaspofungin ile değiştirilmiştir. Olguların sekizi (%20) yattıkları süre içinde mantar infeksiyonu nedeni ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Nötropenik ateşli hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni infeksiyonlardır (4). Son yıllarda *Candida* türlerine bağlı gelişen nozokomiyal mantar infeksiyonlarının sıklığında belirgin bir artış saptanmıştır (5, 6). Diğer yandan, etken profilinde de değişiklik olmuş, kandidemi olguları içinde non-*albicans Candida*'ların oranı gittikçe artmıştır (7, 8). Non-*albicans Candida*'lar diğer *Candida* türleri arasında 1990 yılı öncesinde %10-40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35-63'e ulaşmıştır (9). Bu artışın flukanazolun profilaktik kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir (10).

Hematolojik maligniteli hastalarda kandida kolonizasyonu, antifungal profilaksi, santral venöz kateter varlığı,

nötropeni ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandidemi riskini arttıran faktörlerdir (11). Son bir buçuk yıl içinde hastanemizde gelişen nötropenik ateş ataklarında izole edilen infeksiyon etkenlerinin bu çalışmanın yazarlarınca yapılan başka bir araştırmada (12) *Candida*'lar %17.6 oranı ile ikinci sırada yer almıştır. Çalışma grubunda yer alan tüm hastaların hematolojik maligniteli ve febril nötropenik olmaları, bu nedenle ampirik geniş spektrumlu antibiyotikleri uzun süre kullanması, uzun yatış süresi, artmış invazif girişim sayısı *Candida* kolonizasyonu, infeksiyonu ve non-*albicans Candida* oranının yüksek olmasına katkıda bulunan risk faktörleridir.

Wisplinghoff ve ark. (13)'ünün 1995-2002 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, nozokomiyal septisemilerde *Candida* türlerinin oranının arttığı, izole edilen *Candida*'ların %54'ünün *C. albicans*, %46'sinin non-*albicans Candida* olduğu gözlenmiş, kandidemi gelişmesi için geçen sürenin ortalama 22 gün olduğu bulunmuştur. Kandidemilerin nötropenik hastalarda diğer hasta gruplarına oranla yüksek olduğu ve izole edilen candidanın non-*albicans* olmasının mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (13).

Hematolojik ve solit tümörlü hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada (6), solit tümörlü hastalardan izole edilen kandidaların %70'i *C. albicans* iken hematolojik malignitesi olanlarda non-*albicans Candida*'ların daha sık (%64) etken olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada non-*albicans* izolasyonundaki artış solit tümörlülerde mutlak nötrofil sayısı, hematolojik tümörlülerde ise akut lösemiler ve antifungal profilaksi uygulaması ile ilişkili bulunmuştur. Burada sunulan çalışma grubunda da %35 olguda alta yatan hastalığın akut lösemi olması non-*albicans Candida* izolasyon sıklığını desteklemiş olabilir.

İnvazif girişimlerin en sık uygulandığı ve immün sistem yetersizliği olan hastaların uzun süreli tedavi gördüğü yoğun bakım ünitelerinde bu çalışmanın grubuna benzer şekilde mantar infeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Yazarların çalıştığı hastanede 2002 yılında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* cinsi mantarların irdelendiği bir çalışmada (14), bu çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde *C. albicans*'in %46.7 oranında,

non-albicans candidaların %53.3 oranında olduğu ve *C. tropicalis*'in %36.7 oranı ile *C. albicans*'i izlediği saptanmıştır. Çalışmada izole edilen en sık non-albicans candida *C. tropicalis* (%19.2) idi. Fungemiye neden olan kandidaların da %41.3'ünü *C. parapsilosis* oluşturmaktaydı. *Candida parapsilosis*'in son yıllarda önemli nozokomiyal patojenler arasında yer aldığı, kandidemilerde *C. albicans*'tan (%45.9) sonra ikinci sıklıkta (%33.1) izole edildiği bildirilmiştir (10). Otağ ve ark. (15)'nin yaptığı ve 2003- 2005 yılları arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen 873 maya suşunun değerlendirildiği bir çalışmada, bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde kan örneklerinde *C. parapsilosis*'in %48.8 oranında izole edildiği bildirilmiştir.

Etkili tedavi stratejisini belirlemede candida türlerinin dağılımını bilmek anahtar rol oynar (16). Türkiye'de yapılan bir çalışmada (17); hematolojik maligniteli nötropenik hasta örneklerinin %23.2'sinden *C. albicans*, %76.8'inden non-albicans *Candida* izole edilmiş; non-albicans candida-

ların dağılımı da %38.4 *C. krusei*, %29.7 *C. glabrata*, %3.6 *C. kefyr*, %3.6 *C. tropicalis* ve %1.5 *C. parapsilosis* olarak bulunmuştur. Çalışmada non-albicans candidalarda daha belirgin olmak üzere yüksek oranda *in vitro* flukonazol direnci saptanmıştır (17).

Nötropenik hastaların çeşitli vücut bölgelerinde kolonize olan mikro-organizmaların infeksiyon etkeni olabildikleri bilinmektedir (11). Bu nedenle, örneklerin %20'sinden izole edilen ve kolonizasyon olarak yorumlanan mayaların ileride gelişebilecek infeksiyonların etkenlerinden olabileceği ve mantar infeksiyonu için bir risk oluşturduğu unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, hematolojik maligniteli yüksek riskli olgularda *Candida* cinsi mantarlar özellikle de non-albicans candidalar önemli bir infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmaktadır. İncelenen olguların nötropenik ataklarında non-albicans candida oranının yüksek olması (%55.7) bu hasta grubunda ampirik anti-fungal seçiminde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalin E. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988; 21: 71-87.
2. Edmond MB, Wallace SE, McKlisch DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
3. Uys A, Rapoport B, Anderson R. Febril neutropenia: a prospective study to validate the multinational association of supportive care of cancer risk-index score. *Supportive Care Cancer* 2004; 12: 555-60.
4. Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 131-3.
5. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: Secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311-20.
6. Viscoli C, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by The Invasive Funga Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071-9.
7. Krcmery Jr V, Kovacicova G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 7-11.
8. Fridkin SK, Jarwis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol* 1996; 9: 499-511.
9. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243-60.
10. Viudes A, et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767-74.
11. Pagano L, Antinori A, Ammassari A, et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999; 63: 77-85.
12. Şahin E, Ersöz G, Emektaş G, Kaya A. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. 7. Febril Nötropeni Simpozyumu (23-26 Şubat 2006, Ankara)'da. Ankara: Febril Nötropeni Derneği, 2006: 145-6.
13. Wisplinghoff H et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
14. Otağ F, Ersöz G, Doruk N, Erköse G, Erturan Z, Kaya A. Yoğun bakım ünitesi hastalarından kolonizasyon veya infeksiyon etkeni olarak soyutlanan *Candida* cinsi mantarlar. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 91-7
15. Otağ F, Aslan G, Şen S ve ark. İki yıllık sürede klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi kitabında. İstanbul: KLİMİK Derneği, 2005: 307-8.
16. Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3551-7.
17. Kaya D, Kaptanoğlu S, Üstüner Z, Ertör E. Nötropenik hasta örneklerinden izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve flukonazole karşı direncin araştırılması. *KLİMİK Derg* 2001; 14: 14-6.

İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. Elif ŞAHİN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
33079 MERSİN
e-posta: sahinelif@gmail.com