

PEDİATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA ORAL KANDİDA FLORASI VE PROFİLAKTİK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ⁺

Dr. Ümit UKŞAL *
Dr. Hamdi ÖZCAN **
Dr. Bülent SÜMERKAN ***

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı mantar enfeksiyonlarının en sık nedeni kandidalardır. Bu çalışmada, pediatrik onkolojik hastalarda oral kandida florası ve profilaktik tedavinin etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya hematolojik veya solid tümörü bulunan 34 hasta alındı. Olguların oral mukozasından alınan sürüntüler kloramfenikollü Sabouraud besiyerine ekildi. Kandida tiplendirilmesi klasik ve disk diffüzyon yöntemi ile yapıldı. Olguların 14'ünde maya üremesi görüldü. Klasik yöntemle yapılan tiplendirme sonucunda bunların 11 (%78.6)'inin Candida albicans, ikisinin (%14.3) C. kefir, birinin (%7.1) C. (Torulopsus) glabrata olduğu, disk diffüzyon yöntemi ile ise, 12 (85.7)'sinin C. albicans ve ikisinin (%14.3) C. glabrata olduğu görüldü. Profilaktik tedavi alanların %33.3'ünde maya hücresi ürerken profilaktik tedavi almayanlarda bu oran % 44 idi.

Sonuç olarak, onkolojik olguların oral mukozasından kandida için kültür alınarak takip edilmesinin ve profilaktik olarak sistemik flukonazol verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pediatrik onkoloji, oral kandidiazis, profilaksi

Oral candidial flora and effectiveness of prophylactic treatment in pediatric oncologic patients

Candida species are the most common causes of fungal infections in immunocompromised patients. The purpose of this study was to investigate oral candidial flora and effectiveness of the prophylactic treatment in pediatric oncologic patients. Thirty four patients with haematologic or solid malignancy enrolled in the study. The samples were taken from patient's oral mucosa and incubated in Sabouraud's agar. Isolated yeast colonies were typed with classical and disc diffusion methods. Fourteen patients had positive culture for candidiasis. The distribution of candidal species with the classical method was 11 (78,6%) C. albicans, two (14,3%) C. kefir and one (7,1%) C. (Torulopsus) glabrata. The disc diffusion method identified 12 (85,7%) C. albicans and two (14,3%) C. glabrata from the specimens. The ratio of yeast colony production were 33,3% in patients with prophylactic treatment and 44% in patients without prophylaxis.

As a result, the follow-up of oncologic patients both with mucosal candidal culture and systemic fluconazole administration as a prophylaxis would be suitable.

Key words: Pediatric oncology, oral candidiasis, prophylaxis

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı KAYSERİ
** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı MALATYA
*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı KAYSERİ.

Yazışma Adresi:

Dr. Hamdi ÖZCAN
İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi Dermatoloji
Anabilim Dalı
MALATYA
Tel: 422 341 06 60 / 3509

+ XIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat
Sempozyumu, 6-9 Ekim
1997, Ankara'da sözel bildiri
olarak sunulmuştur.

Ukşal ve ark

Antineoplastik kemoterapi alan hastalarda primer hastalıktan sonra en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Fungal enfeksiyonlar tanı ve tedavi güçlüğü açısından bunlar arasında önemli yer tutar. İmmün sistemi baskılanmış kişilerdeki fırsatçı mantar enfeksiyonlarının en sık nedeni kandida türleridir. *C. albicans* bu enfeksiyonlarda ilk sırada yer alırken, *C. tropicalis*, *C. (Torulopsis) glabrata* ve diğer kandida türleri de etken olabilirler¹.

Bu çalışmada pediatrik onkolojik hastalarda oral mukoza kandida florası ve profilaktik tedavinin etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Ünitesi'nde yatan hematolojik ve solid tümörü olan 34 olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaşları, cinsleri, onkolojik tanıları, ve profilaktik olarak antifungal tedavi alıp almadıkları kaydedildi.

Oral mukoza kandida enfeksiyonu yönünden klinik olarak incelendi. Ayrıca steril eküvyonla oral mukozadan sürüntü alınarak kloramfenikollü Sabouraud besiyerine ekilerek oda ısısında bekletildi. Üreme olan vasatlardan kandida tiplendirilmesi klasik yöntem ve disk diffüzyon yöntemi ile yapıldı. Klasik yöntemde kandidalar germ tüp testi ve sıvı besiyerinde değişik şekerlerle asit ve gaz yapmalarına göre tiplendirildi². Disk diffüzyon testinde farklı kandida türlerinin üremesinin farklı boyalar ile inhibe olmasından faydalanılarak kandidaların tiplendirilmesi yapıldı³.

Sonuçların istatistiksel analizinde Fisher'ın kesin ki kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 22'si erkek, 12'si kız, toplam 34 kişi alındı. Olguların yaşları 5ay-18yıl (8.73±4.63 yıl) arasında değişmekte idi. Vakaların 25'inde hematolojik malignensi, dokuzunda solit tümör mevcuttu (Tablo 1).

Klinik olarak bir hastada oral mukozada ve dilde birleşme eğilimi gösteren beyaz plaklar gözlemlendi. Mikolojik incelemede hastaların oral mukozasından yapılan kültürlerin 14'ünde üreme

Tablo 1: Hastaların tümör türlerine göre dağılımları.

| Tanı | Erkek | Kadın | Toplam |
|-----------|-------|-------|--------|
| ALL | 11 | 3 | 14 |
| NHL | 4 | 1 | 5 |
| Epandimom | 3 | 3 | 6 |
| Diğer* | 4 | 5 | 9 |
| Toplam | 22 | 12 | 34 |

*Akut miyeloid lösemi, Wilms tümörü, Hodgkin lenfoma, histiositozis, endodermal sinüs tümörü, nazofaringeal karsinoma, koroid pleksus karsinomu, primitif nöroektodermal tümör, over disgerminomu; (birer olgu).

görüldü. Klasik yöntem ile yapılan tiplendirme sonucunda, 11 (%78.6)'inin *C. albicans*, ikisinin (%14.3) *C. kefir*, birinin (%7.1) *C. glabrata* olduğu belirlendi. Aynı koloniler disk diffüzyon yöntemi ile tiplendirildikleri zaman vasatların 12'sinde (%85.7) *C. albicans*, ikisinde (%14.3) *C. glabrata* ürettiği tespit edildi (Tablo 2). Her iki yöntemle yapılan tiplendirmede *C. albicans*'ın florada daha sık olarak yer aldığı görülmektedir. Disk diffüzyon testi, klasik kandida tiplendirme yöntemi ile karşılaştırıldığı zaman *C. albicans* ve *C. glabrata* için hassasiyetinin yüksek olduğu görüldü. Diğer taraftan *C. kefir* için aynı hassasiyete sahip olmadığı belirlendi.

Tablo 2. Mikolojik bulgular.

| | Klasik yöntem | Disk diffüzyon testi |
|--------------------|---------------|----------------------|
| <i>C. albicans</i> | 11 (32,35) | 12 (%35,29) |
| <i>C. kefir</i> | 2 (%5,89) | - |
| <i>C. glabrata</i> | 1 (%2,94) | 2 (%5,89) |
| Üreme Olmayan | 20 (%58,82) | 20 (58,82) |
| Toplam | 34 (%100) | 34 (%100) |

Hastalarda profilaktik olarak topikal bikarbonat solüsyonu, povidon iyot (%7.5), nistatin, sistemik flukonazol veya flukanozolle birlikte topikal tedavi veya iki topikal tedavi birlikte kullanılmakta idi. Profilaktik tedavi alan hastalarda klinik bulgu gözlenmezken, mikolojik olarak %33.3 oranında üreme görüldü. Profilaktik tedavi almayan grubun %4'ünde klinik olarak kandidiazis belirlenirken, mikolojik olarak %44'ünde oral mukozada kandida varlığı tespit edildi (Tablo 3). Profilaktik tedavi alanlarla almayanlar arasında, kültürde kandida üremesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,704).

Topikal ve sistemik antifungal tedavi alanlarda klinik bulguya rastlanılmadı. Mikolojik olarak ise profilaktik topikal antifungal tedavi alanların %50'sinde, sistemik profilaktik antifungal kullananların ise %25'inde üreme görüldü.

Pedriatrik onkolojik hastalarda oral kandida florasi ve profilaktik tedavinin etkinliği

Tablo 3. Profilaktik tedavinin etkinliği.

| | Klinik bulgu | | Mikrobiyolojik bulgu | |
|--------------------------------------|--------------|----------|----------------------|-----------|
| | (+) | (-) | (+) | (-) |
| Profilaktik tedavi alanlar (n:9) | - | 9 | 3 (%33.3) | 6 (%66.7) |
| Profilaktik tedavi almayanlar (n:25) | 1(%4) | 24 (%96) | 11 (%44) | 14 (%56) |
| | P=0.704 | | | |

İstatistiksel incelemede çalışmaya alınan hasta sayısının az olması nedeniyle profilaktik tedavi alan, almayan gruplar ve sistemik, topikal tedavi alan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=1) (Tablo 4).

Tablo 4. Antifungal tedavinin etkinliği.

| | Klinik bulgu | | Mikrobiyolojik bulgu | |
|-------------------------|--------------|-----|----------------------|----------|
| | (+) | (-) | (+) | (-) |
| Topikal tedavi | - | 4 | 2 (% 50) | 2 (% 50) |
| Sistemik tedavi | - | 4 | 1 (% 25) | 3 (% 75) |
| Topikal+Sistemik tedavi | - | 1 | - | 1 |
| | P=1 | | | |

TARTIŞMA

Antineoplastik kemoterapi sonucu granülositopeni oluşabilir ve bu durum fungal enfeksiyonların oluşmasında en önemli risk faktörüdür¹. Kemik iliği transplantasyonu yapılan pedriatrik hasta grubunda mikotik enfeksiyon %2-30 arasında bildirilmiştir⁴. Etken *C. albicans* ve diğer kandida türleri olup, giriş kapısının en sık gastrointestinal kanal olduğu bildirilmektedir. Yüksek risk grubu olan bu hastalarda antifungal profilaksi için 100 mg/m² flukonazol kullanılması önerilmektedir⁴. Profilaktik tedavi çoğu kez *C. albicans*'a karşı etkili olmasına karşın diğer kandida türlerine bazen yeterince etkili olmamaktadır. Benzer durum sistemik ketokonazol profilaksisinde de görülmekte ve *C. albicans* kolonizasyonu azalırken *C. glabrata* kolonizasyonu artmaktadır⁴. *C. glabrata* dışında *C. tropicalis* de flukonazole direnç gösterebilir⁵. Dirençli olgularda amfoterisin B önerilmektedir. Amfoterisin B'ye göre toksisitesi daha düşük ve yan etkisi minimal olan lipozomal amfoterisin B %86 mikolojik kür sağlamakta ve özellikle pedriatrik onkolojik hastalarda önerilmektedir⁶. Ancak amfoterisin B profilaktik olarak değil, hayatı tehdit edici sistemik enfeksiyonlarda kullanılmalı, profilakside ise flukonazol tercih edilmelidir⁷. Mucke ve arkadaşları da baş ve boyun tümörleri nedeniyle radyoterapi ve radyokemoterapi uygulanan hastalarda kandida stomatiti gelişimini azaltmak ve gelişebilecek

enfeksiyon nedeniyle tedaviye ara vermemek için profilaktik flukonazol kullanılmasını önermektedirler⁸. Diğer taraftan hematolojik ve onkolojik hastalığı olan vakalarda hastaneye yatırıldıktan sonra intravenöz amfoterisin B veya oral amfoterisin B ile birlikte nebulizerle amfoterisin B'nin profilaktik olarak kullanılmasının invaziv mantar enfeksiyonlarının gelişmesini önleyeceği bildirilmektedir⁹. Topikal profilaksi için emilimi olmayan nistatin de önerilmektedir¹⁰. Ancak profilaksinin gerekliliği ve etkinliği konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmamızda pedriatrik onkolojik hastalarda profilaktik tedavi alsın veya almasın 34 hastanın %41.17'sinde, profilaktik tedavi alanların %33.3'ünde ve profilaktik tedavi almayanların %44.0'ında mikolojik olarak kandida kolonizasyonunun bulunduğu belirlenmiştir. Bu oran, kemik iliği trasplantasyonu yapılan olgularda %2-30 arasında⁴, akut miyeloid lösemili hastalarda %80¹¹, perinatal HIV enfeksiyonu olan çocuklarda %60 olarak bildirilmektedir¹². Antineoplastik tedavi alan ve almayan hastalar arasında kandida enfeksiyonu yönünden anlamlı fark gözlenmemiştir. Fakat klinik izlemlerimizde özellikle sistemik antifungal profilaksi alan hastalarda kandida kolonizasyonunun daha az olduğunu gözlemlemekteyiz.

Antifungal profilaksi topikal ağız bakımı veya nistatinle yapılan hastalarda kandidaların kolonizasyonunda bir değişiklik saptanmadığı halde sistemik tedavi alanlarda bir miktar kolonizasyonda azalma belirlenmiştir. Benzer şekilde immün direnci düşük olan olgularda profilaktik nistatin kullanımının etkili olmadığı bildirilmektedir¹³.

Sonuç olarak, pedriatrik onkolojik hastalarda antineoplastik tedavi alsın veya almasın oral mukoza lezyonu bulunmasa bile kültür ile kandidaların varlığının araştırılması ve tiplendirilmesinin ilaç seçiminde yardımcı olabileceğini ve profilaksi yapılması düşünülüyorsa özellikle nötropenik olgularda sistemik flukonazol verilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

REFERANSLAR

1. Hoppe JE, Friess D, Niethammer D. Orintestinal yeast colonization of paediatric oncologic patients during antifungal prophylaxis: result of quantitative culture and candida serology and comparison of three polyenes. *Mycoses* 1995; 38: 41-9.

Ukşal ve ark

2. Warren NG, Shadomy HJ. Yeasts of medical importance. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th Ed. Washington: American Society for Microbiology 1991: 617-29.
3. Sobczak H. A simple disk-diffusion test for differentiation of yeast species. *J Med Microbiol* 1985; 20: 307-16.
4. Hoppe JE, Klingebiel T, Neithammer D. Orintestinal yeast colonization of paediatric bone marrow transplant recipients: surveillance by quantitative culture and serology. *Mycoses* 1995; 38: 51-7.
5. Hoegl L, Thoma-Greber E, Rocken M, Korting HC. Persistent oral candidosis by non-albicans candida strains including candida glabrata in a human immunodeficiency virus-infected patient observed over a period of 6 years. *Mycoses* 1998; 41: 335-8.
6. Ridgden O, Tollemar J. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) treatment of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Mycoses* 1993; 36: 187-92.
7. Schuler U, Mülle M, Ehninger G. Prophylaxe und therapie von pilzinfektionen in der onkologie. *Mycoses* 1995; 38 (Suppl. 1): 45-50.
8. Mucke R, Kaben U, Libera T, Knauerhase H, Ziegler PG, Hamann D, Strietzel M. Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumours undergoing radiation and radiochemotherapy. *Mycoses* 1998; 41: 421-3.
9. De Laurenzi A, Matteocci A, Lanti A, Pescador L, Blandilo F, Papetti C. Amphotericin B prophylaxis against fungal infections in neutropenic patients: a single center experience from 1980 to 1995. *Infection* 1996; 24: 361-6.
10. Arning M, Aul C. Mykose-prophylaxe bei neutrozytopenischen patienten. *Mycoses* 1995; 37 (Suppl. 2): 70-6.
11. Bergmann OJ. The demonstration of candidal pseudohyphae in salivary smears as a method of early diagnosis of oral candidiasis in patients with acute myeloid leukemia. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11: 362-4.
12. Nicolatou O, Theodoridou M, Mostrou G, Velegraki A, Legakis NJ. Oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 49-53.
13. Taylor TL. Nystatin prophylaxis in immunocompromised children. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 534-5.