

**İDRARDAN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN TÜRLERE GÖRE DAĞILIMI VE
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI *****Ali ERDEMOĞLU¹ Ömer KOCABEYOĞLU¹ Gürol EMEKDAŞ¹
Yusuf Ziya YERGÖK² Oktay DÜZTAŞ¹****ÖZET**

Bu çalışmada 2121 idrar örneğinden izole edilen 95 adet mantarın (% 4.5) dağılımı ve bunların antibiyotik duyarlılıkları API ID 32C ve ATB fungus kitleri (bioMérieux) kullanılarak araştırıldı ve sonuçlar API (bioMérieux) sistemiyle tespit edildi. 58 kandida türünün (%61.1) dağılımı şöyle olmuştur: *Candida tropicalis* (%13.7), *Candida albicans* (%10.6), *Candida intermedia* (%9.5), *Candida krusei* (%7.4), *Candida catenulata* (%5.3), *Candida inconspicua* (4.2), *Candida parapsilosis* (%4.2), *Candida sake* (%3.2), *Candida humicola* (%3.2). Diğer 37 fungus (%38.9) ise şöyle dağılmıştır: *Trichophyton cutaneum* (%15.8), *Debaryomyces merome* (%16.3), *Pichia farinosa* (%6.3), *Cryptococcus albidus* (%3.2), *Cryptococcus laurentii* (%3.2), *Saccharomyces cerevisiae* (%3.2), *Saccharomyces kluyverii* (%1.1).

5-flusitosin, amfoterisin B, nistatin, mikonazol, ketakonazol ve ekonazol arasında en etkili antibiyotik %2 direnç oranıyla 5-flusitosin'dir. Bununla birlikte direnç oranı diğer antifungallere karşı %17-%29 arasında bulundu. Kandida hariç diğer türler bu çalışmada kullanılan antifungallere karşı %14-%30 arasında dirençli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Kandida türleri, antifungal duyarlılık, API

**DISTRIBUTION OF FUNGI ISOLATED FROM URINE AND INVESTIGATION
OF ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY****SUMMARY**

In this study, distribution of 95 fungi (4.5%) isolated from 2121 urine specimens and their antibiotic susceptibility were investigated by using API ID-32- C and ATB fungus kits (bioMérieux) and results were determined by API system (bioMérieux). Distribution of 58 (61.1 %) candida species are as: *Candida tropicalis* (37.7%), *Candida albicans* (10.6%), *Candida intermedia* (9.5%), *Candida krusei*, (7.4%), *Candida catenulata* (5.3%), *Candida inconspicua* and *Candida parapsilosis* (4.2%) species, *Candida sake* and *Candida humicola* (3.2%) other 37 fungus (38.9%) are as: *Trichophyton cutaneum* (15.8%) *Debaryomyces marome* and *Pichia farinosa* (16.3%), *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus laurentii-Saccharomyces cerevisiae* (3.2 %) and *Saccharomyces kluyverii* (1.1%).

The most effective antibiotic among 5-flucytosine, amphotericin B, nystatine, miconazole, ketoconazole and econazole is 5 flucytosine with 2 % resistance rate. However resistance rate was detected between 17%-29% against other antibiotics. Other species except candida have been found resistant between 14% and 30% against antibiotics used in this study.

Key words: Candida species, antifungal susceptibility, API

*13 üncü Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. (1-5 Haziran 1998, Manavgat-Antalya).

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

²GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İstanbul

Geliş tarihi: 03.01.2000 Kabul ediliş tarihi: 08.08.2000

Yazışma adresi: Ali ERDEMOĞLU, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, 81327 Kadıköy, İstanbul

GİRİŞ

Sağlıklı bireylerin vücut florasında potansiyel patojen olarak bulunan mayalar vücut direncini azaltan (uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kanser ve transplantasyon hastalarının sayısındaki artış, kontraseptifler, gebelik, spiral takılması, tedavi amacıyla sonda ve katater kullanımı gibi) faktörlerin varlığında lokal, yüzeysel veya sistemik infeksiyonlara neden olmaktadır (1, 2). İnsanlarda infeksiyon yapabilme özelliğine sahip olan bir kısım mantarlar yüzeysel ve genel bir kısmı ise çeşitli organları tutarak sistemik infeksiyonlara neden olmaktadır. Mantar infeksiyonlarının tedavisinde klinik bulgular göz önüne alınarak antifungal ajanlardan yararlanılmaktadır (2 - 4). Etkenin küf veya maya oluşuna bağlı olarak tedavide kullanılan antimikotik maddelerin sayısı giderek artmakta ve tedavide yeni seçeneklerle birlikte zamanla kullanılmakta olan antimikotik maddelere karşı direnç gelişmektedir (5 - 8).

Tedavide başarıyı arttırmak, tür düzeyinde identifikasyon ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması ile mümkündür (2, 9). Bu nedenle bu çalışmada idrar örneklerinden izole edilen mantarların tür düzeyinde identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi Laboratuvarlarına üriner sistem infeksiyonu düşünülen klinik ve poliklinik hastalarından kültür antibiyogram istemi ile gönderilen 2121 idrar örneği %5-7 defibrine koyun kanlı Müller Hinton Agar (Oxoid) ve Sabouraud Dekstroz Agar'a (SDA) ekildi ve 28-30°C' de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 10⁵ cfu/ml üreme saptanan olgular üriner sistem infeksiyonu olarak değerlendirildi.

2121 adet idrar örneğinden izole edilen ve klasik yöntemlerle (SDA'da krem rengi, belirgin maya kokusu, Gram boyama vb.) ön tanısı konulan 95 (%4.5) mantar şuşunun tür düzeyinde identifikasyonu; üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılan ve sorbitol, D-ksiloz, riboz, gliserol,

ramnoz, palatinoz, eritrol, melibioz, glukoronat, melezitöz, glukonat, levulinat, glikoz, sorboz, glikozamin, eskülin, galaktoz, aktidin-sikloheksimid, sükröz-sakkaroz, N-asetil-glikozamin, DL-laktat, L-arabinoz, sellobioz, rafinoz, maltoz, trehaloz, 2-keto-glukonat, α-metil-D-glukozid, mannitol, laktöz, inositol testlerini içeren API ID 32°C (bioMérieux) panelleri ile, 5-flusitosine (0.25-128 mg/L), amfoterisin B (1-8 mg/L), nistatine (4-8 mg/L), mikonazole (1-8 mg/L), ekonazole (1-8 mg/L) ve ketokonazole (1-8 mg/L) duyarlılıkları ise ATB F fungus (bioMérieux) stripleri kullanılarak araştırıldı ve sonuçlar API (bioMérieux) sisteminde değerlendirildi.

BULGULAR

İzolasyonu yapılan 95 mantarın 58'i (%61.1) *Candida spp.* olup bunların türlere göre dağılımı şöyledir; *C.tropicalis* (%13.7), *C.albicans* (%10.6), *C.intermedia* (%9.5), *C.krusei* (%7.4), *C.catenulata* (%5.3), *C.inconspicua* (%4.2), *C.parapsilosis* (%4.2), *C.sake* (%3.2), *C.humicola* (%3.2).

Çalışmada idrardan izole edilen diğer 37 (%38.9) mantar şuşunun dağılımı ise şöyledir; *T.cutaneum* (%15.8), *D.marama* (%6.3), *P.farinososa* (%6.3), *C.albidus* (%3.2), *C.laurentii* (%3.2), *S.cerevisiae* (%3.2) ve *S.kluyverii* (%1.1). Suşların antifungal duyarlılık oranları Tablo 1' de gösterildi.

Tablo 1. İdrardan izole edilen mantarların antifungal duyarlılık oranları

	5-Flusitozin	Amfoterisin B	Nistatin	Mikonazol	Ketokonazol	Ekonazol
<i>Candida</i> (s=58)	57 (98)	44 (76)	41 (71)	46 (79)	48 (83)	42 (72)
Diğerleri (s=37)	26 (70)	31 (84)	28 (76)	31 (84)	32 (86)	31 (84)
Genel (s=95)	83 (87)	75 (79)	69 (73)	77 (81)	80 (84)	73 (77)

() : Yüzde oranlarını ifade eder.

Candida suşları için çalışmada kullanılan antibiyotiklerden 5-flusitazine % 2 oranında direnç saptanırken diğerlerine % 17-29 arasında değişen

oranlarda direnç saptandı. İdentifiye edilen diğer türler (37 suş) için dirençlilik oranları %14-30 arasında saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Farklı klinik örneklerle yapılan benzer çalışmalarda (Tablo 2) kandida türleri içerisinde en sık izole edilen tür olarak *C.albicans* bildirilmiştir. Bu çalışmada ise *C.tropicalis* %13.7'lik izolasyon oranıyla çoğunluğu oluşturmuştur. *C.albicans* ise %10.6'lık oranla ikinci sırada yer almıştır. Konu ile ilgili değişik çalışmalardaki *C.albicans* izolasyon oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çeşitli çalışmalarda saptanan *C.albicans* izolasyon oranları

KAYNAK	ÖRNEK	% İZOLASYON ORANI
Perera ve Clayton (4)	Vajen	76.0
Demirel (10)	Çeşitli	76.7
Erol (11)	Vajen	58.0
Bahukova ve Dobrodeeva (12)	Farengal Svap	80.7
Fan-Havard ve arkadaşları (13)	Solunum sistemi	93.4
Gürer ve arkadaşları (14)	Çeşitli	48.1
Kaya ve Kiraz (15)	Vajen	65.0
Kunzelmann ve arkadaşları (16)	Vajen	53.0
BU ÇALIŞMA	İDRAR	10.6

Tablo 2'de görüldüğü gibi kandida türleri içerisinde *C.albicans* izolasyon oranı, çalışılan örnekler göre %53.0-%93.4 arasında değişmektedir.

Demirel çalışmasında bakteriyolojik inceleme için gelen 1772 adet klinik örnekte %4.1 oranında *Candida spp.* izole ettiğini ve kandida suşlarının türlere göre dağılımını *C.albicans* %76.7, *C.tropicalis* %10.9, *C.stellatoidea* %8.2, *C.krusei* %4.1 oranlarında bildirmiştir (10).

Bizim çalışmamızın sonuçları ile diğer araştırmacıların sonuçları arasındaki benzerliğin deney koşullarından, klinik örneklerin farklılığından ve bize başvuran hasta popülasyonundaki sosyokültürel farklılıktan kaynakla-

nabileceği görüşündeyiz (4,11-16).

Etkenin küf veya mantar oluşuna bağlı olarak türlere göre tedavide farklı antifungal maddelerin kullanılması gerekmektedir (5,7,8). Tür düzeyinde identifikasyon ve antifungal duyarlılığı yapılmamış bir tedavi sonucunda başarılı sonuç alınmadığı gibi hastalıkta ilerlemektedir.

Son yıllarda yapılan in-vitro duyarlılık çalışmalarında mantar suşlarında antifungal ilaçlara karşı direnç saptanmaktadır (6,9,17). Konu ile ilgili benzer çalışmalarda bildirilen antifungal etkinlik oranları Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Çeşitli çalışmalarda kandida türleri için bildirilen antifungal duyarlılık oranları

KAYNAKLAR	5-FLS	AMF-B	NYS	MKZ	KTZ	EKZ
Perera ve Clayton (4)	-	92.0	92.0	57.2	87.4	74.0
Bahukova ve Dobrodeeva(12)	-	-	91.8	-	-	73.2
Gürer ve ark.(14)	-	-	80.9	100.0	-	-
Kaya ve Kiraz(15)	-	-	88.6	98.5	-	-
Favel ve ark.(18)	92	58.0	-	-	-	57
Arıkan ve arkadaşları (19)	-	73.7	-	-	-	-
Azimi ve ark.(20)	-	-	95.8	66.7	-	70.8
Carillo-Munoz ve ark. (21)	-	-	-	71.8	63.7	75.5
BU ÇALIŞMA	98	76	71	79	83	72

5-FLS: 5-flusitozin, AMF-B: Amfoterisin-B, NYS: Nistatin, MKZ : Mikonazol, KTZ: Ketokonazol, EKZ: Ekonazol

Tablo 3'te görüldüğü gibi kandida türleri (58 suş) için bizim çalışmada in-vitro test edilen antifungallerden; 5-flusitozine %2 oranında direnç saptanırken diğerlerine %17-29 arasında değişen oranlarda direnç saptanmıştır.

Bu çalışmada kandida türleri için test edilen antifungallerden; 5-flusitosin için saptanan duyarlılık oranı Favel ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir. Amfoterisin-B için saptanan duyarlılık oranı Arıkan ve arkadaşlarının sonuçları ile benzer, Perera ve Clayton'nın oranlarından küçük, Favel ve arkadaşlarının oranlarından ise yüksektir (4,18,19). Çalışmamızda nistatine karşı saptadığımız duyarlılık oranının diğer araş-

tırmacıların (4,12,14,15,20) sonuçlarından daha düşük olduğu görüldü. Mikonazol için saptadığımız duyarlılık oranı ise; Carillo-Munoz ve arkadaşlarının bulguları ile benzer, Azimi ve arkadaşları ile Perera ve Clayton'ın bulgularından yüksek, Kaya ve Kiraz ile Güner ve arkadaşlarının duyarlılık oranlarından düşüktür (4,14,15,20,21). Perera ve Clayton'ın bildirmiş olduğu oran ile uyumlu olan ketokonazol duyarlılık oranı Carillo-Munoz ve arkadaşlarının bildirdiği orandan daha yüksektir (4,21). Ekonazol için saptamış olduğumuz duyarlılık oranının, Favell ve arkadaşlarının saptadığı değerlerden yüksek olmasına rağmen diğer araştırma (4,12,18, 20,21) sonuçları ile benzer olduğu görülmüştür.

İzole edilen diğer maya mantarlarında (37 suş) 5-flusitozine %30 oranında direnç saptanırken bu gurup maya türlerine en etkili antifungallerin sırasıyla ketokonazol (%86) olduğu bunu %84 etkinlikle ekonazol, mikonazol ve amfoterisin B izlemiştir (Tablo 1).

Tür düzeyinde identifikasyon göz önüne alınmadan elde edilen sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde (Tablo 1) idrardan izole edilen mantarlara en etkili antifungallerin sırayla 5-flusitosin, ketokonazol, mikonazol

ve amfoterisin B, en dirençli antifungallerin ise nistatin ve ekonazol olduğu saptanmıştır.

Gerek tür düzeyindeki identifikasyon ve gerekse antifungal duyarlılık oranlarında saptamış olduğumuz bulgularımız ile kaynaklar arasındaki farklılıkların; çalışma yöntemlerinin, çalışılan klinik örneklerin, seçilen hasta gruplarının ve çalışma bölgelerinin farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Maya infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antimikotik maddelerin sayısı giderek artmakta ve tedavide yeni seçenekler ortaya çıkmaktadır. Maya suşlarının uzun yıllardır kullanılan bazı antimikotik maddelere zaman içerisinde direnç kazandığı bildirilmektedir (2,4,6,7). Bu ajanların gelişi güzel kullanılmaması ve izole edilen maya suşunun tür düzeyinde tayini ile antimikotik maddelere duyarlılık deneylerinin mutlaka yapılması gereklidir (1,5,8,17). Bu nedenle mantar enfeksiyonlarının tedavisinde özel durumlar dışında genellikle ya doğrudan veya izolasyonu takiben amprik olarak antifungal uygulamasına geçilmeden önce mümkün ise çalışmada belirlenen dirençlilik oranları dikkate alınarak antifungal seçiminin yapılmasının daha yararlı olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Horowitz BJ. Antifungal therapy in the management of chronic candidiasis. Am J Obstet Gynecol, 1988;158: 986-992.
2. Simor AE, Goswell G, Louie L, Lee M and Louie M. Antifungal susceptibility testing of yeast isolates from blood cultures by Microbroth dilution and the E test. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997; 16: 693-699.
3. Kwon C, Chung KJ and Bennet JE. Medical Mycology. Lea-Febiger. Philadelphia-London 1992.
4. Perera J and Clayton Y. Incidence, species distribution and antifungal sensitivity pattern of vaginal yeasts in Sri Lankan women. Mycoses, 1994; 37 (9-10): 357-362.
5. Arias A, Arevalo MP, Andreu A, Rodriguez C, Sierra A. *Candida glabrata*: in vitro susceptibility of 84 isolates to eight antifungal agents. Chemotherapy, 1996; 42 (2): 107-11.
6. Denning DW, Baily GG and Hood SW. Azole resistance in *Candida*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997; 16: 261-280
7. Espinel A, Kerkering TM, Goldson PR and Shadomy S. Comparison study of broth macrodilution and mikrodilution antifungal susceptibility tests. J Clin Microbiol, 1991; 29: 189-197.
8. Odds F C. Commensalism and Pathogenicity of Yeasts on Skin. J Med Microbiol, 1984; 17: 8.

9. Odds FC, Milne LJR, Gettes JC and Ball EH. The activity in-vitro and in-vivo of a new imidazole antifungal, ketoconazole. J Antimicrob Chemother, 1980; 6: 97-105.
10. Demirel AH. Enstitümüzde İzole Edilen Candida' lar Üzerinde Bir Çalışma, Uzmanlık Tezi, GATA, 1976.
11. Erol N. Vagen Florasındaki Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungallere Duyarlılığı. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1985.
12. Bahukova TA, Dobrodeeva LK. Role of fungi belonging to the genus Candida in the etiology of nonspecific pulmonary diseases. Antibiot Chemother, 1996; 41 (6):44-8 .
13. Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A and Eng RH. Development of resistance in candida isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother, 1991; 35 (11): 2302-2305.
14. Gürer SÜ, Çevikbaş A, İmamoğlu Ç, Daşdelen N, Yıldırım A, Derici K. Vajinitli hastalardan izole edilen maya türlerinin antifungallere duyarlılıkları. ANKEM Derg, 1997; 11 (4): 482-486.
15. Kaya D ve Kiraz N. Vajinal örneklerden izole edilen maya türlerinin bazı antifungal maddelere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bül, 1994; 28: 352-358.
16. Kunzelmann V, Tietz HJ, Rossner D, Czaika V, Hopp M, Schmalreck A and Sterry W. Prerequisites for effective therapy of chronic recurrent vaginal candidiasis Mycoses, 1996; 39 (1): 65-72.
17. Billie J, Glauser MP and the Fluconazole Global Susceptibility Study Group. Evaluation of the susceptibility of pathogenic Candida species to Fluconazole Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997; 16 : 924-928.
18. Favel A, Michel-Nguyen A, Chastin C, Trousson F, Penaud A and Regli P. In-vitro susceptibility pattern of *Candida lusitanae* and evaluation of the E test method. J. Antimicrob Chemother, 1997; 39 (5): 591-596.
19. Arıkan S, Gür D ve Akova M. Klinik önem taşıyan *Candida* türlerinin antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg, 1995; 9 (2) : 139.
20. Azimi J, Aktan G ve Uzun M. Tırnak enfeksiyonu olan mayalar ve antifungal maddelere duyarlılıkları. ANKEM Derg, 1995; 9 (1): 63-69.
21. Carrilo-Munoz AJ, Tur C and Torres J. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, bifonazole, ketoconazole, and miconazole against yeasts of the *Candida* genus. J Antimicrob Chemother, 1996; 37 (4): 815-819.

ERDEMOĞLU, KOCABEYOĞLU, EMEKDAŞ, YERGÖK, DÜZTAŞ. İDRARDAN İZOLE EDİLEN MANTARLARIN TÜRLERE GÖRE DAĞILIMI