

## **İkinci Basamak Bir Hastanede İnvaziv ve Non-İnvazif Enfeksiyon Etkeni Mayaların Tür Düzeyinde Dağılımı**

Rabiye ALTINBAŞ<sup>1</sup>

Mustafa KARAGÜLLE<sup>2</sup>

**Özet:** Yoğun bakım ünitelerinde yatan, immünsüpresif tedavi alan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastaların artması mantar enfeksiyonun görülme sıklığını arttırmıştır. Mantar hastalıkları, güç tanımlanmaları, tedaviye direnç göstermeleri ve yüksek mortaliteleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. *Candidaların* antifungal duyarlılık profili türlere göre değişkenlik göstermektedir. Tür düzeyinde tanımlama, yaygın kullanılan antifungallere primer dirençli enfeksiyonların yönetilmesi için klinisyenin elini sağlamlaştırır. Haziran 2017 - Eylül 2018 arasında Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesine (EYEDH) başvuran hastaların klinik örnekleri; 79 idrar, 25 Bronş alveolar lavaj, 18 yara yeri, 16 kan, 11 Balgam, 3 Katater, 2 Kulak, 2 Tırnak çalışmaya dahil edildi. Örnekler kanlı agar ve Sabouraud dekstroz agara ekildi. Üreyen *Candida* türlerini tanımlamakta hem Konvansiyonel (germ tüp, kromojenik besiyerinde görünüm, mısır unlu tween 80 besiyerinde görünüm) hem de ticari fenotipik tanımlama yöntemleri kullanıldı. Hastanemizde en sık izole edilen tür *C.albicans* (%56) olarak bulundu. Ancak albicans dışı mayaların *C.tropicalis* (%18), *C.parapsilosis* (%8), *C.kefyr* (%6), *C.glabrata* (%4) ile *C.dublinsiensis*, *C.kruseii*, *Trichosporon asahii* (%2) ve *C.lusitaniae* (%1) da arttığı dikkat çekmektedir. Zor tanı konulan, sistemik tedavi gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan enfeksiyon olan kandidemi hastanemizde %10 oranında bulundu. Tüm üremelerin %60'ı yoğun bakım, onkoloji, yanık ünitesi gibi özellikli birimlerden gelen örneklerde oldu. *Candida* enfeksiyonlarını tanıma, yönetme, tedavi seçeneklerine rehberlik etmede epidemiyolojik veriler önemli olduğundan çalışmamızda *Candidaların* tür düzeyinde dağılımı ve neden olduğu enfeksiyonların epidemiyolojisine ilişkin güncel bilgileri özetlemek amaçlandı. *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi farklı bölgelerde çeşitlilik gösterdiği gibi aynı merkezde zaman içerisinde de değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle merkezler kendi epidemiyolojik verilerini çıkartmalıdır. Çalışmamız EYEDH için ilk olması ve ileride yapılacak epidemiyoloji çalışmalarına referans olacak olması nedeniyle de önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Maya, *Candida* enfeksiyonu, epidemiyoloji, tür, klinik örnek, ampirik tedavi.

### **Distribution at The Level of Species of Yeasts as Invasive and Non-Invasive Infection Agents in a Second Stage Hospital**

**Abstract:** Increase of patients staying at intensive care units, receiving immunosuppressive therapy and taking broad spectrum antibiotics enhanced the prevalence of fungal infections. Fungal diseases are public health problems due to their difficult identification, resistance to treatment and high mortality. The antifungal susceptibility profile of the candida, varies according to species. Identification at the level of species, reinforces the clinician's hand to manage primary resistance infections to commonly used antifungals. Clinical samples of patients who applied to the Eskişehir Yunus Emre State Hospital (EYEDH) between June 2017 and September 2018 were included in the study; these samples were 79 urine, 25 bronchialveolarlavaj, 18 wound, 16 blood, 11 sputum, 3 catheter, 2 ear, 2 nail. Samples were planted to blood agar and Sabouraud dextrose agar. Both conventional (germ tube, chromogenic medium appearance, corn floured tween 80 medium) and commercial phenotypic identification methods were used to identify breeding *Candida* species. The most frequently isolated species in our hospital was *C.albicans* (56%). However, increase at non-albicans yeasts such as *C.tropicalis* (18%), *C.parapsilosis* (8%), *C.kefyr* (6%), *C.glabrata* (4%) with *C.dublinsiensis*, *C.kruseii*, *Trichosporon asahii* (2%) and *C.lusitaniae* (1%) is also remarkable.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Rabiye Altınbaş, Yunus Emre Devlet Hastanesi, rabiaoguz@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr. Mustafa Karagülle Yunus Emre Devlet Hastanesi

Candidemi which is difficult to diagnose, require systemic treatment, prolong hospital stay and frequently cause death is found at the rate of 10% in our hospital. 60% of all breedings were observed from specific departments such as intensive care units, oncology and burn units. Epidemiological datas are important in [recognising](#), managing and guiding to treatment options of *Candida* infections. For this reason in our study it is aimed to summarize the current information about epidemiology of the distribution of *Candida* species and infections caused by them. Epidemiology of *Candida* infections varies in different regions and may change in time in the same center. Thus, centers should get their own epidemiological datas. Our study is also important because it is the first to be for EYEDH and a reference to future epidemiology studies.

**Key Words:** Yeast, *Candida* infection, epidemiology, species, clinical sample, treatment.

## GİRİŞ

Günümüzde hasta bakımındaki gelişmeler (geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması, immunosupresif ve antineoplastik ajan kullanımı, protez varlığı, total paranteral nutrisyon gibi) yaşam süresini uzatmakta ancak yaşamı tehdit eden fırsatçı mantar enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır (1). 200'den fazla *Candida* türü içinde yaklaşık 20 tür insan patojeni olarak bilinmektedir. Bunlardan *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* ve *C. dublinensis* tıbbi önemi olan türlerdir (2). *Candida albicans* invaziv *Candida* enfeksiyonlarına neden olan en yaygın türdür. Ancak *albicans* olmayan *Candida* türleri de giderek artmaktadır. Bu türler *Candida albicans*'a göre flukonazole daha az duyarlıdır. *Candida* türleri çok çeşitli vücut bölgelerinde hastalığa neden olabildikleri için ortaya çıkan klinik tablolar da çok çeşitli olmaktadır. Bu çeşitliliğe hastanın immun durumuna göre değişen klinik belirtiler de eklenmektedir. Tüm bunlar *Candida* enfeksiyonlarının teşhisini zorlaştırmaktadır. İnvaziv kandidiyazis ve kandidemilerin teşhisinin zor olması, zaman alması, dolayısıyla tedaviye geç başlanması yüksek mortaliteye neden olmaktadır. İnvaziv kandidiyazis yalnız mortaliteyi arttırmakla kalmamakta, hastanede kalış süresini uzatmakta, toplam tıbbi bakım maliyetini arttırmaktadır (3). Hem antifungal klinik sınır değerlerinin tür düzeyinde farklılık göstermesi hem de türe bağlı primer direnç varlığı (örn. *C. krusei* 'de azol direnci, *C. glabrata*'da azalmış azol duyarlılığı gibi) nedeni ile *Candida* tür düzeyinde tanımlanması gerekmektedir (4). Ayrıca antifungal tedaviye gecikmeden ampirik olarak başlamak gerektiğinde *Candida* türlerinin lokal epidemiyolojisi dikkate alınmaktadır. Tür düzeyinde tanımlama, yaygın kullanılan antifungallere primer dirençli enfeksiyonların yönetilmesi için klinisyenin elini sağlamlaştırmaktadır. Biz de hastanemizde Haziran 2017 - Eylül 2018 tarihleri arasında üreyen *Candida* türlerinde tür tayini yaparak hastanemiz için epidemiyolojik veri sağlamayı ve klinisyenlere yol gösterilmesini amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Haziran 2017 - Eylül 2018 arasında Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesine (EYEDH) başvuran hastaların klinik örnekleri; 79 idrar, 25 Bronş-alveolar-lavaj, 18 yara yeri, 16 kan, 11 Balgam, 3 Katater, 2 Kulak, 2 Tırnak çalışmaya dahil edildi. Bu örneklerden lam-lamel arasında mantar elamanı olup olmadığı direkt mikroskopi ile incelendi. Örnekler Kanlı agar, Eozin-Metilen-Blue (EMB) agar ve Sabouraud dekstroz agara (SDA %2) ekildi ve 35 °C'de 24-72 saat inkübe edildi. Üreyen maya türlerini tanımlamakta hem Konvansiyonel (germ tüp, kromojenik besiyerinde koloni rengi ve morfolojisi, mısır unlu tween 80 besiyerinde mikroskopik görünüm) hem de ticari fenotipik tanımlama yöntemleri (VITEK2 YST ID Card (bioMerieux) ) kullanıldı (5).

## BULGULAR

Hastanemizde en sık izole edilen tür *C.albicans* (%56) olarak bulundu. Ancak *albicans* dışı mayaların *C.tropicalis* (%18), *C.parapsilosis* (%8), *C.kefyr* (%6), *C.glabrata* (%4) ile *C.dublinskiensis*, *C.kruseii*, *Trichosporon asahii* (%2) ve *C.lusitaniae* (%1) da arttığı dikkat çekmektedir (Tablo 1). Tüm üremelerin %60'ı yoğun bakım, onkoloji, yanık ünitesi gibi özellikli birimlerden gelen örneklerde oldu (Tablo 2). Zor tanı konulan, sistemik tedavi gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve sıklıkla ölüme sonuçlanan enfeksiyon olan kandidemi hastanemizde %10 oranında bulundu. Kandidemi etkenleri içinde en sık izole edilen etken *Candida albicans* (%37), 2.en sık etken *Candida parapsilosis* (%25) olarak bulundu. Bunu sırası ile *Candida glabrata* (%13), *Candida tropicalis* (%13), *Candida kefyr* (%6), *Candida kruseii* (%6) takip etmektedir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Kandidiyazis bir enfeksiyöz hastalık olup yüksek mortalite ile seyreden, erken tanı konulup tedavi edildiğinde mortalite oranlarının önemli ölçüde azaldığı bir klinik tablodur. İmmünsistemi bozulmuş, Yoğun Bakım Ünitesinde uzun süre yatan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, vücudunda protez ya da kateter gibi yabancı cisim bulunanlarda kandidiyazis sık gözlenir (6). Bu hastalarda klinik semptom ve bulgular her zaman spesifik olmayıp, hastayı takip eden klinisyenlerin kültür sonuçlarını bekleyecek zamanları olmayabilir. Bu durumda yüksek riskli hastalar için profilaktik ve ampirik antifungal tedavi uygulanmaktadır. Doğru ve hızlı antifungal tedavi hayat kurtarmaktadır. Seçilecek antifungal belirlenirken, daha önce maruz kalma var mı, önceki direnç profilleri, hangi tür (*albicans* / non-*albicans*) ile enfekte olunduğu gibi lokal epidemiyolojik verilerden faydalanılmaktadır (7).

Hastanemizde de literatürle uyumlu olarak kan kültürlerinde en sık üreyen etken *Candida albicans* olarak bulundu. Yine literature uyumlu olarak hastanemizde de *albicans* dışı Candidaların arttığı dikkat çekmektedir. (%63). Non-*albicans* kandidemi etkenlerinden en sık izole edilen *Candida parapsilosis* (%25) olup *Candida albicans* sonra 2.sırada en sık görülen etkidir (8, 9, 10). Tüm örnekler değerlendirildiğinde ise en sık izole edilen Non-*albicans* *Candida* olarak *Candida tropicalis* bulundu.

*Candida* enfeksiyonu tanısı alan hastaların %51'i erkek, %49 'u ise kadındır. Enfeksiyonların %44'ü Yoğun Bakımda Ünitesinde yatan hastalarda tespit edildi. YBÜ'de yatış ile beraber invaziv işlemler sonucu doğal bariyerler ortadan kalktığı için enfeksiyon gelişmesi kolaylaşmaktadır (11). Çalışmamızda da hastaların neredeyse yarıya yakınının YBU yatan hastalar olması bunu desteklemektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak gerek yoğun bakım ünitelerinde gerekse, diğer klinik birimlerde (dahiliye, cerrahi, yanık ünitesi, radyasyon onkolojisi vb.) ortaya çıkan kandida enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyene yol gösterecek olan bu tip çalışmaların her merkezde ve belli aralıklarla yapılması gereklidir. Böylece merkezin kendi ve gerçek verileri ile tedavi protokollerini oluşturması sağlanmış olacaktır.

*Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi farklı bölgelerde çeşitlilik gösterdiği gibi aynı merkezde zaman içerisinde de değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle merkezler kendi epidemiyolojik verilerini çıkartmalıdır. Çalışmamız EYEDH için ilk olması ve ileride yapılacak epidemiyoloji çalışmalara referans olacağı nedeniyle de önemlidir.

Kandida enfeksiyonlarında tür tanımlanması yapmak; risk faktörlerinin belirlenmesinde, gerekli koruyucu önlemlerin alınmasında ve mümkün olan en kısa sürede uygun tedavinin başlatılmasında yararlı olacaktır.

#### KAYNAKÇA

1. Eggiman P, Garbino J, Pittet D. (2003). Management of Candida species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis*;3(12):772–85.
2. Hazen KC. (1995). New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev*;8:462–78.
3. Slavin M, Fastenau J, Sukarom I, Mavros P, Crowley S, Gerth W. (2004). Burden of hospitalisation of patients with Candida and Aspergillus infections in Australia. *Int J Infect Dis*; 8:111–20.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*;20(1):133–163
5. Larone DH. (1995). *Medically Important Fungi: A Guide to Identification*, 3rd ed. Washington D.C.: ASM Press.
6. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. (2006). Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* ; 43: 3–14.
7. Koçak BY, Kuloğlu F, Çelik AD, Akata F. (2011). Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors of candidaemia in adult patients in a tertiary-care hospital. *Mikrobiyol Bul.*;45:489-503.
8. Horasan EŞ, Ersöz G, Göksu M, et al.(2010). Increase in Candida parapsilosis fungemia in critical care units: a 6-years study. *Mycopathologia*;170:263-268.
9. Yapar, N. Akan, M. Avkan, O.V. Ergon, C.M, Hancer M, Doluca M. (2014). Risk factors, incidence and outcome of candidemia in a Turkish intensive care unit: a five-year retrospective cohort study. *Anaesth Pain Intensive Care*;18:265-271
10. Çalışkan E, Dede A, Biten G. (2013). Kan Kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM*; 27 (1): 25-30.
11. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. (1998). The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clin Infect Dis*, 1998; 27 (4): 781-8.

Tablo 1. İzole Edilen Candida spp. Türlerinin Dağılımı

|                             | adet       | %  |
|-----------------------------|------------|----|
| <i>Candida albicans</i>     | 87         | 56 |
| <i>Candida tropicalis</i>   | 28         | 18 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 13         | 8  |
| <i>Candida kefyr</i>        | 10         | 6  |
| <i>Candida glabrata</i>     | 7          | 4  |
| <i>Candida kruseii</i>      | 3          | 2  |
| <i>Candida dubliniensis</i> | 3          | 2  |
| <i>Trichosporon asahii</i>  | 3          | 2  |
| <i>Candida lusitaniae</i>   | 2          | 1  |
| <b>Toplam</b>               | <b>156</b> |    |

Tablo 2. Servis ve yoğun bakımlarda üreyen Candida spp. Dağılımı

|                             | SERVİSDE ÜREYENLER* |              | YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÜREYENLER ** |              |
|-----------------------------|---------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|
|                             | SAYILARI (%)        | SAYILARI (%) | SAYILARI (%)                        | SAYILARI (%) |
| <i>Candida albicans</i>     | 45                  | 52           | 42                                  | 61           |
| <i>Candida dubliniensis</i> | 1                   | 1            | 2                                   | 3            |
| <i>Candida glabrata</i>     | 4                   | 5            | 3                                   | 4            |
| <i>Candida kefyr</i>        | 1                   | 1            | 9                                   | 13           |
| <i>Candida kruseii</i>      | 2                   | 2            | 1                                   | 2            |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 8                   | 9            | 5                                   | 7            |
| <i>Candida tropicalis</i>   | 21                  | 24           | 7                                   | 10           |
| <i>Candida lusitaniae</i>   | 2                   | 2            |                                     |              |
| <i>Trichosporon asahii</i>  | 3                   | 4            |                                     |              |
| <b>Toplam ( 156 adet)</b>   | <b>87</b>           | <b>100</b>   | <b>69</b>                           | <b>100</b>   |

\* Beyin Cerrahi Y.B. Cerrahi Y.B. Dahiliye Y.B. Kalp Damar Y.B. Koroner Yoğun Bakım Reanimasyon Y.B

\*\* Cerrahi Onkoloji, Dahiliye, Enfeksiyon, Göğüs Hastalıkları, Hematoloji Nöroloji, Palyat f, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Üroloji, Yanık Ünitesi, Yara B

Tablo 3. Kan Kùltüründe Üreyen *Candida* spp'lerin tür düzeyinde dağılımı

|                             | adet | %   |
|-----------------------------|------|-----|
| <i>Candida albicans</i>     | 6    | 37  |
| <i>Candida glabrata</i>     | 2    | 13  |
| <i>Candida kefyr</i>        | 1    | 6   |
| <i>Candida kruseii</i>      | 1    | 6   |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 4    | 25  |
| <i>Candida tropicalis</i>   | 2    | 13  |
| Toplam                      | 16   | 100 |