

# CERRAHİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN ASPIRASYON KATETERLERİNDEN İZOLE EDİLEN MAYALAR VE FLUKONAZOL VE AMFOTERİSİN B'YE DUYARLILIKLARI

Emine KÜÇÜKATEŞ<sup>1</sup>, Zayre ERTURAN<sup>2</sup>, Hüseyin ÇAKAN<sup>1</sup>,  
Bekir KOCAZEYBEK<sup>1</sup>, Yıldız YEĞENOĞLU<sup>2</sup>

## ÖZET

Ekim 1996 - Şubat 1998 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan hastalardan alınan aspirasyon kateterleri mikrobiyolojik olarak incelenmiştir. İzole edilen maya suşları klamidospor, germ tüpü oluşumu ve asimilasyon özellikleri (API 20 C, BioMeriëux) ile idantifiye edilmiş, E-test yöntemi (AB Biodisk) ile flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlılıkları belirlenmiştir. Bu tarihler arasında incelenen 416 aspirasyon kateter uçlarının 33'ünde (% 7.9) üreme olmuş, izole edilen mayaların 29'u *Candida albicans*, dördü *Candida tropicalis* olarak tanımlanmıştır. Denenen iki antifungale dirençli suş saptanmamıştır.

## SUMMARY

*Yeasts isolated from aspiration catheters of patients in the surgical intensive care unit and their sensitivity to fluconazol and amphotericin B.*

Aspiration catheters in patients hospitalized during October 1996 - February 1998 in surgical intensive care unit of Istanbul University, Cardiology Institute were examined microbiologically. Yeast strains were identified by chlamidospore and germ tube formation and assimilation tests by API 20 C (BioMeriëux). Sensitivity to fluconazol and amphotericin B were evaluated by the E-test (AB Biodisk). Growth was observed in 33 (7.9 %) of 416 aspiration catheter tips. The strains were identified as *C. albicans* (29 cases) and *C. tropicalis* (4 cases). On sensitivity tests, no strains resistant to two antifungal agents were detected.

## GİRİŞ

Hastane infeksiyonları (nozokomiyal infeksiyon) hastaneye yatış esnasında infeksiyonun klinik bulguları var olmayan ve infeksiyonun kuluçka dönemi hastanın yatış tarihini içine almayan, ya da taburcu olan kişilerde kuluçka dönemi hastanede yattığı dönemi içeren infeksiyonlardır (7).

Nozokomiyal infeksiyonlara en sık neden olan mikroorganizmalar aerop bakteriler (% 86) olup, bunu sırasıyla fungus (% 7), virus, protozoon, metazoon (% 5) ve anaerop bakteriler (% 2) izlemektedir. 1990'lı yılların başlarında *Candida* infeksiyonlarının sıklığında artış görülmüş ve bazı ünitelerde septisemilerin % 10'unun etkeni olduğu vurgulanmıştır (28).

1 - İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul.

2 - İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda nozokomiyal infeksiyon riski diğer bölümlere göre daha yüksektir (5). YBÜ'leri hastane infeksiyonlarının en sık olduğu birimlerdir. Cerrahi YBÜ'lerinde infeksiyon sıklığı % 8-62 oranındadır. YBÜ hastalarının takip ve tedavileri invazif girişimler gerektirir (7). İnvazif girişimlerde kateter infeksiyonları önemlidir. Katetere bağlı infeksiyonlar lokal kateter infeksiyon ve katetere bağlı bakteriyemi olmak üzere ikiye ayrılır. Katetere bağlı bakteriyemiler primer bakteriyemi olarak adlandırılır; sekonder bakteriyemiler ise üriner sistem, solunum yolu infeksiyonu gibi lokalize infeksiyonlardan mikroorganizmaların kan yayılımı ile oluşur. Kateter infeksiyonu etkenleri olarak sırasıyla *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis*, *Klebsiella* cinsi, *Serratia marcescens*, *C.albicans* ve diğer *Candida* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Corynebacterium* cinsi sayılabilir (5,11,12,15,21-25). Son yıllarda immunsupresif ve kronik hastalığı olan kişilerde, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımında, düşük doğum ağırlıklı süt çocuklarında, parenteral beslenenlerde ve hemodiyaliz hastalarında fungal nozokomiyal infeksiyonların sıklığında artış görülmektedir. Katetere bağlı infeksiyonlarda *Candida* cinsinden mayalardan başka *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus* ve *Aspergillus* cinsi mantarlar da etken olarak tanımlanmaktadır (16-20,28).

Çalışmamızda İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Cerrahi Yoğun Bakım ünitesinde yatan hastaların aspirasyon kateterlerinin mayalarla kolonizasyon sıklığı ve üretilen maya suşlarının identifikasyonu ile flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ekim 1996 - Şubat 1998 tarihleri arasında İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Cerrahi YBÜ'de yatmakta olan 416 hastanın aspirasyon kateter uçları mikrobiyolojik olarak incelenmiştir. Enstitü laboratuvarına gönderilen aspirasyon kateter uçları triptik soy buyyonda 37°C'de 24-48 saat bekletilmiş ve daha sonra kanlı jeloza ve Endo besiyerine ekim yapılmıştır. Üreyen kolonilerden saf kültür alınarak Gram yöntemiyle boyanmış, mayaların identifikasyonu ve E-testi yöntemi ile flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlılıklarının belirlenmesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

Mikoloji laboratuvarında 24 saatlik maya kültürlerinden alınan koloniler Tween 80'li mısır unlu jeloza paralel çizgiler halinde çizilerek üzerlerine lamel kapatılmıştır. Besiyeri 28°C'de 48-72 saat bekletilmiş ve daha sonra mayaların mikroskopik olarak hif ile blastospor oluşumları ve klamidospore varlığı araştırılmıştır. Tüm mayaların insan serumunda üç saat içerisinde germ tüpü yapıp yapmadıkları araştırılmıştır. Mayaların asimilasyon özellikleri API 20 C (BioMerioux) kiti ile incelenmiş, kit prosedürüne uygun olarak hazırlanan maya süspansiyonu ile kit stripi, 48-72 saat 30°C'de bekletilerek tabloda gösterilen asimilasyon sonuçlarına göre identifikasyonları yapılmıştır (13).

E-test için, 24 saatlik maya kolonileri % 0.85'lik NaCl içerisinde, 0.5 no'lu McFarland bulanıklık tüpüne göre süspanse edilmiştir. Bir eküvyon bu süspansiyon içerisine daldırılıp, casitone agar üzerine homojen bir şekilde sürülmüş, agar yüzeyi tamamen kuruduktan sonra E-test stripi yerleştirilmiştir. Besiyeri 24-48 saat 35°C'de bekletilmiş ve minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) okunmuştur. E-test striplerinde flukonazol ve amfoterisin B'nin ölçülebilir duyarlılıkları 0.002-32 µg/ml arasındadır. Standart suş olarak *C.krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır.

## BULGULAR

İncelenen 416 hastanın aspirasyon kateter uçlarının 33'ünde maya üremiş ve bunların 29'unun *Candida albicans*, dördünün ise *Candida tropicalis* olduğu saptanmıştır. Mayaların asimilasyon özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo. *C.albicans* ve *C.tropicalis*'in asimilasyon özellikleri.

Şekerler	<i>C.albicans</i>	<i>C.tropicalis</i>
Glukoz	+	+
Gliserol	-	+
2-ketoglukonat	+	+
L-arabinoz	-	-
D-ksiloz	+	+
Adonitol	+	+
Ksilitol	+	-
Galaktoz	+	+
İnozitol	-	-
Sorbitol	+	+
$\alpha$ -metil-D-glukozid	+	+
N-asetil-D-glukozamin	+	+
Sellobiyoz	-	-
Laktoz	-	+
Maltoz	+	+
Sakkaroz	+	+
Trehaloz	+	+
Melesitoz	-	+
Rafinoz	-	-

E-testi uygulaması sonucunda amfoterisin B ve flukonazole dirençli suşa rastlanmamıştır.

## TARTIŞMA

Günümüzde YBÜ'lerinin en büyük sorunu enfeksiyondur. Hastalar YBÜ'lerinde kaldıkları süre içinde edinsel bir enfeksiyonun tehdidi altındadırlar. İnvazif uygulamalar ve ünite personelinin bilinçsizce birtakım girişimleri sonucu enfeksiyonun oluşumu kolaylaşır. Sağlıklı bireylerde kolonizasyon gelişmezken, YBÜ hastaları ve immunosupresif hastalarda kısa sürede ve sıklıkla oluştuğu gözlenmiştir (8). YBÜ'lerinde kolonizasyon ve enfeksiyonun gelişmesini etkileyen faktörlerin başında endotrakeal entübasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, koma, hipotansiyon, asidoz, YBÜ'lerinde uzun süre kalma, ileri yaş, immunosupresif ve antimikrobik tedavi, invazif işlemler ve malnütrisyon gelmektedir (9).

Bu hastalarda kolonizasyondan bir sonraki aşama enfeksiyon olup en sık görülenler pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve cerrahi yara enfeksiyonları olarak belirlenmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonları en sık orofaringeal sekresyonların aspirasyonu ile meydana gelmektedir. YBÜ'lerinde bu aspirasyonu takiben potansiyel patojen mikroorganizmalar ile enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar endo-

jen veya eksojen kaynaklı olabilir (9).

*Candida* türleri YBÜ ve diğer hastanede yatan hastalarda giderek artan bir öneme sahip nozokomiyal patojenler olup, hastaneden kazanılmış infeksiyonun yaklaşık % 15'ini, nozokomiyal mantarların ise % 80'ini oluştururlar. Fırsatçı patojen mantar olarak *C.albicans* hastanede yatan hastaların riskli konumundan dolayı önemli bir yer tutmaktadır. Bir çalışmada *C.albicans* fungemisinde mortalite % 80-85 olarak belirlenmiştir. *Candida*'lar hastanın ya da personelin ellerinden kolaylıkla bulaşabilirler. *C.albicans* bazı koşullarda doğrudan veya dolaylı olarak çevredeki kontamine olmuş eşyalardan ve endojen yolla hastanın kendi florasından kazanılabilir. İdrar yolu, barsak, vagina ve orofarinkse yerleşebilir. İnvazif kandidiyaz genelde endojen sekonder bir hastalıktır. *C.albicans*'a ait olan saprofit kolonizasyon gelişir, genellikle selim olarak seyreder ve infeksiyon özellikle immunsupresif tedavi, yara infeksiyonları, yoğun antibiyotik kullanımı, organ transplantasyonu, kan transfüzyonu, intravasküler kateter kullanımı, gastrointestinal hastalık ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, uyuşturucu bağımlıları ve AIDS gibi hastalıklarda sekonder olarak gelişir (1,2,6,7,10,14,17-20,23,26,27,29).

Son yıllarda fungal sepsis infeksiyonlarının insidansında artış görülmektedir. 1962-1982 yılları arasında yapılan bir çalışmada nozokomiyal kandidiyazda mortalitenin % 13-19 olduğu belirtilmiştir (29). Wenzel (27,28) fungal septisemide *C.albicans*'ın öneminin giderek arttığını bildirmektedir. Son yıllarda ise *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve diğer *Candida* türlerinin de infeksiyon etkeni olduğu belirtilmiştir (27).

*Candida*'ların intravasküler kateter kullanımında % 100, antibiyotik tedavisi altındaki kişilerde % 98, üriner kateter kullananlarda % 81 ve kortikosteroid alanlarda % 54 oranında predispozan faktör olduğu ve genel mortalitenin de % 75 olarak belirlendiği vurgulanmıştır (8).

Son yıllarda düşük patojeniteye sahip olan *C.glabrata*'nın da sepsisli hastalardan izole edilmesi dikkat çekicidir (23). *Candida* türleri dışında fungal sepsise neden olan mantarlar sırasıyla *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri ve *Zygomycetes*'tir (1,13,17-20).

Çalışmamızda ise 416 aspirasyon kateter ucundan 33'ünün (% 7.9) kültürlerinde maya üremiş, bunların 29'unun *C.albicans* ve dördünün ise *C.tropicalis* olduğu belirlenmiştir. E-test ile yapılan duyarlılık deneylerinde amfoterisin B ve flukonazole dirençli suş saptanmamıştır. Aspirasyon kateterlerinde mantar üreyen hastalarda *Candida* sepsisi gelişmemiştir, fakat bu hastaların 12'si bakteriyel sepsisten kaybedilmiştir. Biz *Candida*'ların bu hastalarda kolonize olduğunu düşünmekteyiz.

Sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde nefrotoksik olmasına karşın amfoterisin B kullanılmaktadır. Amfoterisin B ve flusitozinle kombine tedavi sonucunda mortalitenin azaldığı bildirilmektedir (8).

Triazol bileşikler de antifungal madde olarak *Cryptococcus* ve *Candida* tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılmaktadır. Flukonazolun kriptokokal meninjit ve sistemik *Candida* infeksiyonunda kullanıldığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (4,30).

*Candida* türlerinde direnç gelişimi 1970'li yılların sonunda tanımlanmıştır. Son yıllarda HIV infeksiyonlu hastalarda *Candida* infeksiyonlarına bağlı olguların ve flukonazole dirençli *C.albicans* suş sayısının giderek artan sıklığa ulaştığı gözlenmektedir (3,4,22,23).

Orofaringeal *Candida* infeksiyonlarının tedavisinde flukonazol yeğlenmektedir. Bir çalışmada flukonazole dirençli *C.krusei* ve *C.glabrata* suşları bildirilmiştir (23).

Sonuç olarak kliniğimizin cerrahi YBÜ'nde tedavi gören hastalarda kullanılan aspirasyon kateterlerinde major kolonizasyonun düşük olduğu (% 7.9) ve etken olarak sıklıkla

*C.albicans* saptandığı, ayrıca suşlardan kaynaklanabilecek bir infeksiyonda flukonazol ve amfoterisin B'nin tedavi amacıyla önerilebileceği saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Abril V, Ortega E, Saegarra P, Pedro F, Snabater V, Herrera A: Rhinocerebral mucormycosis in a patient with AIDS: A complication of diabetic ketoacidosis following pentamidine therapy, *Clin Infect Dis* 23: 846 (1996).
- 2- Arnavielhe S, Blancard A, Mallie M, Quilici M, Bastide JM: Multilocus enzyme electrophoresis analysis of *Candida albicans* isolates from three intensive care units. An epidemiological study, *Mycoses* 40: 159 (1997).
- 3- Burnie JP, Coods FC, Lee W, Webster C, William JD: Outbreak of systemic *Candida albicans* in intensive care unit caused by cross infection, *Br Med J* 290: 746 (1985).
- 4- Dannaoui E, Lacoste V, Prat C, Piens MA: Fluconazole susceptibility of *Candida* isolates from oropharyngeal candidosis, *Mycoses* 40: 279 (1997).
- 5- Denschner F: Nosocomial infections in intensive care units, *Intensive Care Med* 11: 284 (1985).
- 6- Edwards JE: Invasive *Candida* infections, *N Engl J Med* 324: 1060 (1991).
- 7- Garner JS, Jarwis WR, Emori TG: CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 16: 128 (1988).
- 8- Harvey RL, Myers JP: Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital, *Arch Intern Med* 147: 2117 (1987).
- 9- Hayes JS, Soule BM, LaRocca MT: Nosocomial infections: an overview, "Howard BJ, Klass J II, Rubin SJ, Wissfeld AS, Tilton RC (eds): *Clinical and Pathogenic Microbiology*" kitabında s. 67, Mosby Co, St. Louis (1987).
- 10- Hedaithy SSA, Fotedar R: Prevalence of *Candida tropicalis* in clinical specimens from patients with variable clinical syndromes over a 5-year period, *Mycoses* 40: 111 (1997).
- 11- Henderson DK: Bacteremia due to percutaneous intravascular devices, "Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s. 2189, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 12- Kool BS, Brown AE: Changing patterns of infections in the immunocompromised patients with cancer, *Hematol Oncol Clin North Am* 7: 753 (1993).
- 13- Larone DH: *Medically Important Fungi: A Guide for Identification*, 3. baskı s. 218, ASM Press, Washington DC (1995).
- 14- Mahayni R, Vazquez JA, Zervos MJ: Nosocomial candidiasis: Epidemiology and drug resistance, *J Infect Dis* 4: 248 (1995).
- 15- Maki DG: Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview, *Am J Med* 70: 719 (1981).
- 16- Mayon-White RT, Ducl G, Kereselide T, Tkomirov E: An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection, *J Hosp Infect* 11: 43 (1988).
- 17- Miller KO, Mican JAM, Davey RT: Asymptomatic solitary pulmonary nodules due to *Cryptococcus neoformans* in patients infected with human immunodeficiency virus, *Clin Infect Dis* 23: 810 (1996).
- 18- Mitchell SJ, Gray J, Morgan MEI, Hocking MD, Durbn GM: Nosocomial infection with *Rhizopus microsporus* in preterm infants: association with wooden tongue depressors, *Lancet* 348: 441 (1996).

- 19- Mylonakis E, Rich JD, Flanigan T, Kwakwa H, Orchis DF, Boyce J, Mileno MD: Muscle abscess due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with AIDS, *Clin Infect Dis* 23: 1323 (1996).
- 20- Nachman S, Alpan O, Malowitz R, Spitzer ED: Catheter-associated fungemia due to *Wangiella* (*Exophiala*) dermatitidis, *J Clin Microbiol* 34: 1011 (1996).
- 21- Niederman MS: The pathogenesis of tracheobronchial colonization: implications for pneumonia prevention, *6<sup>th</sup> European Congress on Intensive Care Medicine*, s. 255, Barcelona (1992).
- 22- Pfaller MA: Nosocomial fungal infections: Epidemiology of candidiasis, *J Hosp Infect* 30: 329 (1995).
- 23- Rüchel R: Clinical presentation of invasive *Candida* mycoses, *Mycoses* 40: 17 (1997).
- 24- Sungur C: Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Gram-negatif bakterilerle gelişen hastane infeksiyonları: Dağılım ve prognozu etkileyen faktörler, *Uzmanlık Tezi*, Ankara (1991).
- 25- Tetteroo GWM, Vagenwoort JHT, Bruining HA: Role of selective decontamination in surgery, *Br J Surg* 79: 300 (1992).
- 26- Tran LT, Marchand AR, Carrier M, Pelleties C: Epidemiological study of *Candida* spp. colonization in cardiovascular surgical patients, *Mycoses* 40: 169 (1997).
- 27- Wenzel RP: Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality, *Clin Infect Dis* 20: 1531 (1995).
- 28- Wenzel RP: Epidemiology of hospital acquired infection "Balows A, Hausler WJ Jr, Herman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5.baskı" kitabında s. 147, American Society for Microbiology, Washington (1991).
- 29- Wey SB, Mory M, Pfaller MA, Wools RF, Wenzel RP: Hospital acquired candidemia, *Arch Intern Med* 148: 2642 (1988).
- 30- Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, Yeates RA, Zimmermann T: Fluconazole: Comparison of pharmacokinetics, therapy and in vitro susceptibility, *Mycoses* 40: 259 (1997).