

YATAN HASTALARA AİT ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDE SAPTANAN CANDIDA TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİFUNGALLERE DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ*

Nurittin ARDIÇ, Mustafa ÖZYURT, Ali ERDEMOĞLU, Tuncay KURUKUYU, Oğün SEZER

ÖZET

Sistemik infeksiyon etkeni *Candida* türlerinin antifungallere in-vitro duyarlılığının saptanması amaçlanmıştır. 2001 yılı boyunca laboratuvarımıza gönderilen yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 62 *Candida* suşunun identifikasyonu API ID 32C kitleri ile ve antibiyotik duyarlılıkları ATB fungus kitleri ile araştırılmıştır. İzolatlardan 32'si *C.albicans*, 30'u diğer *Candida* türleri olarak tanımlanmıştır. En fazla direnç sırasıyla ketokonazol (% 19) ve flusitozin ile ekonazole (% 10) karşı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, fırsatçı *Candida* infeksiyonlarının ampirik ve profilaktik tedavisi için, uygun antifungal seçiminde hastane florasında bulunan *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının bilinmesinin yararlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: *Candida albicans*, *Candida* türleri, antifungaller

SUMMARY

The species of Candida strains isolated from clinical specimens of inpatients and their antifungal susceptibilities.

The purpose of this study was to determine the in vitro antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from in patients with systemic candidosis. Totally 62 *Candida* strains were isolated from different clinical specimens. The identification of these isolates were performed by API ID 32C kits and their antifungal susceptibilities were investigated by ATB fungus kits. Of the isolates 32 were *C.albicans* and 30 were other species of *Candida* genus. The greatest resistance was against ketoconazole (19 %) and, flucytosine and econazole (10 %), respectively. The results show that, for empiric and prophylactic therapy of the opportunistic *Candida* infections, the antifungal susceptibility of *Candida* isolates in the flora of hospitals must be determined.

Key words: *Candida albicans*, *Candida* spp., antifungals

GİRİŞ

Sağlıklı kişilerin normal florasında bulunan *Candida*'lar fırsatçı mantarlar olup, özellikle immun sistemi baskılanmış kişilerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak günümüzde önem taşımaktadır (1, 3). Buna karşın, antifungal ilaçların sayıca artması ve mantar infeksiyonlarının ve tedavisinin daha iyi anlaşılması sonucunda antifungal tedavi alanında büyük gelişmeler yaşanmıştır. Ancak tüm bunlara pa-

ralem olarak artan antifungal direnç oranları nedeniyle uygun ve etkin antifungal seçiminde in-vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır (6).

Bu çalışmada, yatan hastalara ait klinik örneklerden izole edilen *Candida*'ların tür düzeyinde tanısı ve antifungal direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi Laboratuvarına gönderilen yatan hastalara ait çeşitli klinik örnekler, rutin izolasyon amacıyla uygun besiyerleri yanı sıra Sabouraud Dekstroz Agar besiyerine de ekilip 30°C'de 2-5 gün inkübe edilerek fungal patojenler yönünden de incelenmiştir. Besiyerlerinde etken

patojen olarak üreyen kolonilerden identifikasyon amacıyla direkt mikroskopi, Gram boyama ve germ tüp testleri yapılmış, maya morfolojisine sahip olan kolonilerden hazırlanan örnekler API ID 32C sistemi (bioMérieux, France) ile tanımlanmıştır.

* *Candida* Mikrobiyolojisi ve Infeksiyonları Sempozyumu'nda sunulmuştur (21-22 Haziran 2002, Eskişehir).

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

API ID 32C kitiyle karbonhidrat asimilasyon esasına bağlı olarak tür tayini yapılan *Candida* izolatlarının flusitozin, amfoterisin B, nistatin, mikonazol, ekonazol ve ketokonazol duyarlılıkları ATB fungus kiti ile saptanmış ve sonuçları mini API sisteminde değerlendirilmiştir. Çalışma prosedürü

firmanın önerdiği kriterler doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

İdentifikasyon ve antifungal duyarlılık test çalışmaları sırasında kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 2655 kullanılmıştır.

BULGULAR

Yatan hastalara ait klinik örneklerden 2001 yılında izole edilen 62 izolatın türlere göre dağılımı ve antifungal duyarlılık oranları tabloda gösterilmiştir.

Tablo. İzole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları (%).

Tür (Sayı)	Flusitozin	Amfoterisin B	Nistatin	Mikonazol	Ekonazol	Ketokonazol
<i>C. albicans</i> (32)	97	100	97	91	84	78
<i>Candida</i> spp. (30)*	83	97	97	97	97	83
Toplam (62)	90	98	97	94	90	81

* *C. albicans* dışındaki türler

Çalışmada en sık saptanan tür % 52'lik oranla (n:32) *C. albicans* olup bunu sırasıyla % 11 ile *C. tropicalis* (n=7) ve *C. lusitanae* (n=7), % 10 (n=6) ile *C. sake* izlemiştir. Bunların dışında ise *C. parapsilosis* (n=3), *C. glabrata* (n=3), *C. kefyr* (n=1), *C. intermedia* (n=1), *C. ciferrii* (n=1), *C. famata* (n=1) türleri saptanmıştır. *C. albicans* izolatlarının tamamı germ tüp pozitif bulunmuştur.

C. albicans'ta en yüksek direnç ketokonazole (% 22), ikinci sırada ise ekonazole (% 16) karşı görülmüştür. Diğer türlerde ise en yüksek direnç ketokonazol ve flusitozine (% 17) karşı saptanmıştır. Genel olarak *Candida* türleri arasında en yüksek direnç, % 19'luk oranıyla ketokonazole ve % 10 ile ekonazol ve flusitozine karşı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Gerek *Candida* türlerinde artan antifungal direnç, gerekse sistemik *Candida* infeksiyonlarda tanı zorlukları nedeni ile, mortalitenin azaltılması için kuşkulu durumlarda profilaktik antifungaller önerilmektedir (7). Bu nedenle mantar infeksiyonlarında tedavinin daha etkin olarak uygulanması amacıyla tür tayini ve antifungallere duyarlılık deneylerinin yapılmasının yararı açıktır. Ancak antifungal duyarlılığın belirlenmesinde tam bir standardizasyon sağlanmış değildir. Bugün için antifungallerin dilüsyon testleri ile *C. albicans* ve diğer mayalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonlarının (MİK) saptanması referans olarak önerilen ve en sık kullanılan yöntem olarak kabul edilmektedir (2, 4, 8, 9). Antifungal duyarlılığın saptanması için geliştirilen ticari kitler ile elde edilen sonuçlar, standart yöntemlerle elde edilen sonuçlarla istenilen ölçüde korelasyon göstermemekte ve bu nedenle antifungal duyarlılığın araştırılmasında önerilmemektedir (2). Bununla birlikte uygulamada kolaylık getirdiğinden bu çalışmada bir fikir edinme amacı ile ticari kit kullanılmıştır.

Candida infeksiyonlarında en sık izole edilen tür *C. albicans* olmakla birlikte, diğer türlerde de hızlı bir artış oldu-

ğu gözlenmektedir. *C. albicans*'ın oranı 1980'li yıllarda % 80'lerde iken, bu oran bazı hastanelerde % 50'lere kadar düşmüştür (5). Çalışmamızda izole edilen *Candida* türleri arasında % 52'lik izolasyon oranı ile *C. albicans* en sık izole edilen patojen olmuştur. Bu oran ayrıca Altanlar ve ark. (1)'in kliniğimizde daha önce yaptıkları çalışmada elde ettikleri % 51'lik oranla da uyumludur.

Çalışmamızda *C. albicans*'ta en yüksek direnç % 22'lik oranla ketokonazole, ikinci sırada ise % 16 ile ekonazole karşı görülmüştür. Buna karşın diğer türlerde ise en yüksek direnç oranı % 17 ile ketokonazol ve flusitozine karşı saptanmıştır. Altanlar ve ark. (1)'in çalışmalarında *C. albicans*'ta % 24 ketokonazol ve % 14 ekonazol direnci tespit edilmiş, diğer türler arasında ise en yüksek direnç % 25 oranı ile ketokonazole karşı saptanmıştır. Özer ve Şengöz (10) ise yaptıkları çalışmada, hastane kaynaklı *C. albicans*'ta mikonazol ve nistatine karşı % 19, ekonazol ve amfoterisin B'ye karşı % 14.2, flusitozine karşı % 9.5 oranında direnç saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki tüm *Candida* türlerini ele aldığımızda ATB fungus kiti panelinde bulunan antifungallerden en etkili olanlar sırasıyla amfoterisin B, nistatin, flusitozin ve mikonazol olarak bulunmuştur. Hastanemizdeki daha önceki çalışmada ise bunlar sırasıyla flusitozin, nistatin, amfoterisin B ve mikonazol olarak bildirilmiştir (1). Ancak daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için standart yöntemlerle yapılan sonuçlara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, genelde yaşanan ve hastanemizde de saptadığımız sorunlardan biri mikolojik inceleme amacıyla kültür isteme alışkanlığının olmayışıdır. Bu durum epidemiyolojik çalışmalarda incelemeye alınacak izolat sayısını da düşürmektedir. Klinik-laboratuvar işbirliği ile yaşamsal öneme sahip fırsatçı mikozların tanısında örnekleme ve laboratuvar ta-

kibi konusu ciddiye alınmalı, tedavi maliyetini arttıracak ve yaşamı riske sokabilecek alışkanlıklardan vazgeçilmelidir. *Candida* infeksiyon hızının artış ve azalması ile, tür bazında-ki değişmelerin takibi; ampirik ve profilaktik tedavinin en uygun şekilde düzenlenmesi açısından *Candida*'ların tür tayinleri ve antifungal duyarlılıkları, özellik arz eden hasta gruplarında mutlaka yapılmalıdır. Antifungal duyarlılık testlerinde makrobuyyon dilüsyon yöntemi güvenilir olmasına karşın, oldukça zahmetli ve rutin kullanımı uygun görülmemektedir. Bu nedenle ticari antifungal kitlerle yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların referans olarak önerilen yöntemlerle uyumlu hale getirilebilmesi için pek çok çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- 1- Altanlar N, Erdemoğlu A, Emekdaş G, Kocabeyoğlu Ö, Akın A: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, *ANKEM Derg* 13:92 (1999).
- 2- Ener B: Antifungallere direnç, *1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi*, Özet Kitabı s. 187, İzmir (1999).
- 3- Gölle S, Öztürk A, Yuluğ N: Sistemik infeksiyonlardan izole edilen *Candida*'ların çeşitli antifungal ajanlara duyarlılık oranları, *İnfeksiyon Derg* 15:221 (2001).
- 4- Gün H, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baysallar M: Klinik örneklerden patojen olarak izole edilen *Candida* suşlarının sistemik etkili antifungal ajanlara duyarlılıkları, *Gaziantep Üniv Tıp Fak Derg* 4:181 (1993).
- 5- Hoşoğlu S: Nozokomiyal hematojen kandidoz, *1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi*, Özet Kitabı s. 157, İzmir (1999).
- 6- İlkit M, Hilmiöğlu S, Tünger A: *Candida* kökenlerinin antifungal duyarlılığı-ATB fungus kiti ile bir çalışma, *İnfeksiyon Derg* 13:105 (1999).
- 7- İnci R: *Candida* infeksiyonları: Profilaksi ve tedavi, *IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klinik 99)*, Özet Kitabı s. 75, Antalya (1999).
- 8- Ingroff AE, Kerkering TM, Goldsan PR, Shadomy S: Comparison study of broth macrodilution antifungal susceptibility tests, *J Clin Microbiol* 29:1089 (1991).
- 9- Ingroff AE, Pfaller MA: Antifungal agents and susceptibility testing, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed." kitabında s. 1405, American Society for Microbiology, Washington (1995).
- 10- Özer S, Şengöz G: Toplum ve nozokomiyal kaynaklı mayaların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal ajanlara karşı duyarlılıklarının incelenmesi, *IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klinik 99)*, Özet Kitabı s. 254, Antalya (2001).