

Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları

Antifungal susceptibilities and subtype identifications of Candida species, isolated in blood cultures throughout one-year period

Çiğdem Kuzucu,

Asst. Prof. Dr., MD.
Department of Microbiology,
İnönü University Medical Faculty,
ckuzucu@inonu.edu.tr

Gülay Yetkin,

Asst. Prof. Dr., MD.
Department of Microbiology,
İnönü University Medical Faculty,
gulayyetkin03@hotmail.com

Ahmet Çalışkan,

Dr., MD.
Department of Microbiology,
İnönü University Medical Faculty,
ahmetsuna@msn.com

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(1\)115-119.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(1)115-119.pdf)

Submitted : July 31, 2006
Revised : September 25, 2006
Accepted : December 19, 2006

Corresponding Author:

Gülay Yetkin
Department of Microbiology,
İnönü University Medical Faculty,
Malatya, Turkey

Telephone : +90 422 3410660
E-mail : gulayyetkin03@hotmail.com

Özet

Amaç: Yoğun bakım ünitelerindeki tüm nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %10-20'si Candida türleri tarafından oluşturulmaktadır. Normal vücut florasında bulunan Candida türleri yoğun bakım hastalarında uygulanan invaziv kateterler, endotrakeal tüpler gibi girişimlerin uygulanmasıyla doğal bariyerleri geçerek enfeksiyona neden olmaktadır. Çalışmamızda hastanemizde bir yıllık süre içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımını ve antifungal duyarlılıklarını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Candida türlerinin amfoterisin B, flukonazol ve itraconazol'a duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen M27-A2 buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle yapılmış ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanmıştır.

Bulgular: Bir yıllık süre içerisinde toplam 23 hastanın kan kültüründen Candida izole edildi. Bu hastaların altısı çocuk, 17'si erişkindi. Hastaların 16'sı (%69) yoğun bakımda yatmaktaydı. En sık izole edilen etken C. albicans'dı (%52). Çalışmamızda Amfoterisin MİK değerleri oldukça düşük bulunmuş, diğer çalışmalarla benzer şekilde flukonazol duyarlılığı %96 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Kandidemilerde mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan Candida enfeksiyonları uygun ve yeterli antifungal tedavilerin yapılması ve antifungal ajanlara dirençli Candida türlerinin gelişmesi açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: **Antifungal ajanlar; İlaç direnci, mantar; Candida.**

Abstract

Purpose: In intensive care units, 10-20% of nosocomial bloodstream infections are composed of Candida species. Candida species of normal flora omits the skin barrier by the way of invasive catheter application or endotracheal intubation and cause infections. In this study, we aimed to determine the distribution and the antifungal susceptibilities of Candida species isolated from blood cultures.

Material Methods: Amphotericin B, fluconazole and itraconazole susceptibilities and Minimum Inhibitory Concentrations (MIC values) were measured with M27-A2 broth microdilution method which is recommended by National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Results: Candida spp were isolated in blood cultures of 23 patients throughout one-year period. Six of them were children and 17 were adults. 16 patients (69%) were admitted at intensive care unit. The most prevalent agent was C. albicans (52%). Amphotericin MIC values were found pretty low. Fluconazole susceptibility was detected 96% in accordance with the other studies.

Conclusion: Due to the highest mortality rate of candidemia, especially candida infections emerged in intensive care units should be followed in case of appropriate and sufficient antifungal treatment and the emergence of resistant Candida species.

Key Words: **Antifungal agents; Candida; Drug resistance, fungal.**

Giriş

Son yıllarda kemoterapi ve diğer immunosupresif tedavi alan hastaların sayısının artması, transplantasyon cerrahisinin gelişmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, yoğun bakım ünitelerinde kalan hasta sayısının artması ve hastalara uygulanan invaziv işlemler nedeniyle nozokomiyal Candida infeksiyonlarının insidansı artmıştır (1,2). Candida türleri nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olan patojenler arasında en sık dördüncü etken olarak izole edilmişlerdir (3).

Antifungal kullanımında ve infeksiyon kontrol stratejilerindeki farklılıklara bağlı olarak Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarında ülkeler ve hastaneler arasında farklılıklar vardır (2). *Candida albicans* nozokomiyal infeksiyonlara en sık neden olan Candida türüdür (1). Son 15 yıl içerisinde albicans dışı Candida türlerinin fungemi epizodlarında prevalansı %50'nin üzerine çıkmıştır (4).

Albicans dışı Candida türlerinde, özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei*'de azol grubu antifungal ajanlara direnç geliştiğinden kandidemilerde tedavi seçimi daha kompleks olmaktadır. Antifungal duyarlılık testleri fungemi epizodlarında antifungal tedavide yol göstericidir(5).

Biz çalışmamızda hastanemizde bir yıllık süre içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımını ve antifungal duyarlılıklarını saptamayı amaçladık.

Gereç-Yöntem

Ocak 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında kan kültürlerinde Candida üreyen hastalar değerlendirildi. Kan örnekleri pediatrik hastalar için Bactec Ped Plus ve erişkinler için Bactec- Plus aerobik şişelerine (Becton-Dickinson, ABD) alınarak BACTEC 9120 otomatize sisteme yerleştirildi ve cihazda beş gün inkübe edildi. Fungal izolatlar germ tüp testi ve API ID 32C (BioMerieux, Fransa) kullanılarak tür seviyesinde tanımlandı. Candida türlerinin amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol'a duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından önerilen M27-A2 buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle yapılmış ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanmıştır (6). Antifungaller potensi belirli toz formunda amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol için sırasıyla Sigma (ABD), Pfizer(ABD) ve Eczacıbaşı(Türkiye)'nden temin edilmiştir. Kontrol suşu olarak *C. crusei* ATCC 6258 kullanılmıştır.

Bulgular

Bir yıllık süre içerisinde toplam 23 hastanın kan kültüründen Candida izole edildi. Bu hastaların altısı çocuk, 17'si erişkindi. Hastaların 16'sı (%69) yoğun bakımda yatmaktaydı.

En sık izole edilen etken *C.albicans*'dı (%52). Hastaların 12'si (%52) ölmüştür. Candida üreyen hastaların epidemiyolojik bilgileri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Candida üreyen hastaların epidemiyolojik bilgileri

Hasta no	Tanı	Yaş	Servis	Candida türü	Kullanılan Antifungal İlaç	Sonuç
1	Prematürite	14 gün	PrematüreYB	<i>C.albicans</i>	Amfoterisin B	taburcu
2	Subaraknoid kanama	60 y	BeyincerrahiYB	<i>C.albicans</i>	Kullanılmadı	öldü
3	Serabral palsi	4 y	Pediatric YB	<i>C.albicans</i>	Flukonazol	taburcu
4	DM+kalp yetmezliği	70 y	Cerrahi YB	<i>C.albicans</i>	Flukonazol	taburcu
5	ABY+menenjit	1 y	Pediatric YB	<i>C.albicans</i>	Flukonazol	taburcu
6	İntrakraniyal anevrizma	43 y	Beyin cerrahiYB	<i>C.albicans</i>	Flukonazol	taburcu
7	Pnömoni	18 ay	süt çocuğu	<i>C.albicans</i>	Kullanılmadı	öldü
8	İntaabdömal hemoraji	67 y	Anestezi reaminasyon YB	<i>C.albicans</i>	Flukonazol	taburcu
9	Menenjit	57 y	İnfeksiyon Hastalıkları	<i>C.albicans</i>	Kullanılmadı	taburcu
10	Multipl travma	16 y	Pediatric cerrahi	<i>C.albicans</i>	Flukonazol	taburcu
11	Kronik böbrek yetmezliği	36 y	Nefroloji	<i>C.albicans</i>	Amfoterisin B	taburcu
12	İnguinal herni	70 y	Cerrahi YB	<i>C.albicans</i>	Kullanılmadı	öldü
13	Epilepsi	10 ay	Pediatric YB	<i>C.parapsilosis</i>	Kullanılmadı	taburcu
14	Subaraknoid kanama	75 y	Beyin cerrahi YB	<i>C.parapsilosis</i>	Flukonazol	öldü
15	Mide karsinomu	40 y	Genel Cerrahi	<i>C.parapsilosis</i>	Kullanılmadı	taburcu
16	Subaraknoid kanama	60 y	Beyin cerrahi YB	<i>C.parapsilosis</i>	Kullanılmadı	öldü
17	KOAH	85 y	Dahiliye YB	<i>C.parapsilosis</i>	Kullanılmadı	öldü
18	Nekrotizan Pankreatit	76 y	Cerrahi YB	<i>C.parapsilosis</i>	Flukonazol	öldü
19	Subaraknoid kanama	40 y	Beyin cerrahi YB	<i>C.parapsilosis</i>	Flukonazol	öldü
20	Kalp yetmezliği,DM	58 y	Anestezi reaminasyon YB	<i>C.parapsilosis</i>	Flukonazol	öldü
21	Aplastik anemi	20 y	Hematoloji	<i>C.kefr</i>	Amfoterisin B	öldü
22	Nonhodgkin lenfoma	46 y	Hematoloji	<i>C.sake</i>	Kullanılmadı	öldü
23	Peptik ülser	80 y	Cerrahi YB	<i>C.parapsilosis</i>	Kullanılmadı	öldü

DM: Diabetes mellitus, ABY: Akut böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Y: Yaş, YB: yoğun bakım

Candida izolatlarına karşı en iyi aktiviteyi amfoterisin B göstermiştir (Tablo II). Tüm izolatlarda flukonazol duyarlılığı %96, itrakonazol duyarlılığı %69 olarak bulunmuştur. *C.albicans* suşlarının biri flukonazole, ikisi

itrakonazole dirençli bulunmuş, iki suşta doza bağlı duyarlılık saptanmıştır. Diğer Candida türlerinde flukonazol direnci görülmemiş, üç suşta itrakonazolde doza bağlı duyarlılık saptanmıştır.

Tablo II: Candida türlerinin antifungal duyarlılıkları

Candida türü/sayı	Antifungal ajan	MİK(µg/ml)		
		MİK aralıkları	MİK ₅₀	MİK ₉₀
<i>C.albicans</i> (12)	Amfoterisin B	0,03-1	0,125	0,25
	Flukonazol	0,03-64	1	4
	Itrakonazol	0,03-16	0,06	4
Diğer Candida Türleri(11)	Amfoterisin B	0,06-0,5	0,125	0,5
	Flukonazol	0,03-8	0,25	4
	Itrakonazol	0,03-0,5	0,06	0,25

Tartışma:

Candida'ya bağlı kan dolaşımı infeksiyonları tüm nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının %8-10'unu oluşturmaktadır (7). İspanyada bir hastanede 13 yıllık bir dönemde kandidemi insidansı analiz edilmiş ve 331 Candida epizodu saptanmıştır. En yüksek kandidemi insidansı yoğun bakım ünitelerinde özellikle pediatri yoğun bakım ünitesinde görülmüştür (8). Yoğun bakım ünitelerindeki tüm nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının %10-20'si Candida türleri tarafından oluşturulmaktadır. Normal vücut florasında bulunan Candida türleri yoğun bakım hastalarında uygulanan kateterler, endotrakeal tüp gibi invaziv girişimlerin uygulanmasıyla doğal bariyerleri geçerek infeksiyona neden olmaktadır (9). Yoğun bakım ünitelerinde Candida insidansı medikal ve cerrahi ünitelerden 10 kat daha fazladır. Hastalarının uzun süre yoğun bakımda kalması en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Santral venöz kateterler, akut böbrek yetmezliği, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, parenteral nutrisyon ve hemodiyaliz diğer risk faktörleri olarak saptanmıştır (10). Ener ve ark. (11) 18 aylık dönemde nozokomiyal kandidemileri değerlendirmişler %56'lık bir oranla en fazla pediatri kliniğinde kandidemi saptamışlar, bunu %32 ile yoğun

bakım üniteleri izlemiştir. Bizim çalışmamızda da yoğun bakım ünitelerinde Candida insidansı daha yüksek bulunmuştur (%69).

Dünyanın pek çok bölgesinde *C.albicans* kan dolaşımı infeksiyonlarında en sık izole edilen Candida türü olmuştur (12,13). Bununla birlikte *Candida albicans* türleri dışında *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* gibi türler de sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır (1,14,15). Uluslar arası Fungal Surveillance Grubunun 1992-2001 yılları arasında kandan izole edilen Candida türleri ile ilgili çalışmasında Türkiye'den gönderilen izolatların %55,3'ü *C. albicans* olarak saptanmıştır (12). Bengisun ve ark.'nın (16) üç yıl süreyle invaziv Candida türlerinin dağılımı ile ilgili çalışmalarında izole edilen 87 Candida'nın % 48,3'ü en fazla izole edilen tür olan *C.albicans* olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da en sık izole edilen Candida türü *C.albicans* (%52) olmuştur.

Candida infeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Candida infeksiyonları septiseminin major nedenidir ve mortalite %25-54 arasında değişmektedir (17,18,19). İspanya'da yedi yıllık süre içerisinde yoğun bakım

ünitesindeki invaziv Candida infeksiyonları takip edilmiş, kandidemi gelişen hastalarda antifungal tedavi başlanmasına rağmen mortalite oranı % 39 olarak bulunmuştur (19). Hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada invaziv Candida infeksiyonu görülen çocuk hastalıkları yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda mortalite oranı %68 olarak saptanmıştır.

Kandideminin sistemik tedavisinde Amfoterisin B standart ilaç olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte flukonazol gibi azol grubu ilaçların profilaktik antifungal tedavide kullanılması flukonazole dirençli Candida türleriyle gelişen infeksiyonların da artmasına neden olmuştur (20). Uluslararası Fungal Surveillance Grubunun 12 yıllık çalışmasında kandan izole edilen 6082 Candida türünde flukonazol duyarlılığı % 90, doza bağlı duyarlılık %7 olarak bulunmuştur (12). Tayvan'da üç yıllık sürede yapılan bir çalışmada kandan izole edilen 383 Candida türünden sadece üçü Amfoterisin B'ye dirençli bulunmuş, suşların %95.8'inin flukonazole duyarlı olduğu saptanmıştır (2). Koç ve ark'nın (21) yaptığı çalışmada bir yıl süresince kan kültüründe üreyen mayalar retsospektif olarak değerlendirilmiş *C.albicans*'dan sonra sıklıkla üreyen *C.glabrata* ve *C.krusei*'de flukonazol MİK 50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 64µg/ml, 64µg/ml ve 64µg/ml, 128µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Amfoterisin MİK değerleri oldukça düşük bulunmuş, diğer çalışmalarla benzer şekilde flukonazol duyarlılığının %96 olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar

- 1- Lunel FMV, Meis JFGM, Voss A: Nosocomial Fungal Infections: Candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:213-220.
- 2- Cheng MF, Yu KW, Tang RB, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999 *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48: 33-37.
- 3- Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, et al. Teutsch SM. Excess Mortality, Hospital Stay, and cost due to Candidemia: A case-control study Using Data From Population-based Candidemia Surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26: 540-547.
- 4- Bedini A, Venturelli C, Mussini C, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 75-80.
- 5- Baddley JW, Patel M, Jones M, Cloud G, Smith AC, Moser SA. Utility of real-time antifungal susceptibility testing for fluconazole in the treatment of candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50: 119-124.
- 6- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard-second edition. NWayne, PA: 2002.
- 7-Bedini A, Venturelli C, Mussini C, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*.2006; 12:75-80.
- 8- San Miguel LG, Cobo J, Otheo E, Sanchez-Sousa A, Abaira V, Moreno S. Secular trends of candidemia in a large tertiary-care hospital from 1988 to 2000: Emergence of candida parapsilosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:548-552.
- 9- Singhi SC, Reddy T, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:369-374.
- 10- Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; Mar:34:857-863.
- 11- Ener B, Sınırtaş M, Akalın H, HacıMustafaoğlu M, Özakın C, Gedikoğlu S, Töre O, Gökırmak F. Nozokomiyal kandidemi etkenlerinin retrospektif analizi. *İnfeksiyon Dergisi* 1998 12: 85-88.
- 12- Pfaller MA, Diekema DJ, the International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl.1): 11-23.
- 13- Pfaller MA, Messer SA, Houston A, et al. National epidemiology of mycoses survey: A multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of candida species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:289-296.
- 14- Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: Epidemiologic and molecular analysis of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003; 41:735-741.
- 15- Vrioni G., Matsiota-Bernard P. Molecular typing of candida isolates from patients hospitalised in an intensive care unit. *J Infec* 2001;42: 50-56.
- 16-Bengisun JS, Güriz H, Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Palabyıkoğlu İ. İnvazif infeksiyonlarda *Candida* türlerinin dağılımı ve bu türlerde iki farklı antifungal duyarlılık yönteminin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2001; 31:73-77.
- 17- Leibovitz E. Neonatal candidosis: Clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1:69-73.
- 18- Avila-Aguero ML, Canas-Coto A, Ulloa-Gutierrez R, Caro MA, Alfaro B, Paris MM. Risk factors for *Candida* infections in a neonatal intensive care unit in Costa Rica. *Int J Infect Dis* 2005; 9:90-95.
- 19- Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48: 181-192.
- 20- Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, et al. Antifungal susceptibility of candida spp. Isolated from pediatric patients: A survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:295-298.
- 21- Koç AN, Erdem F, Çetin N. Kan kültürlerinden üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları. 4. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Özet Kitabı, İstanbul 1999:s212.