ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN FUNGAL ETKENLER

FUNGAL AGENTS ISOLATED FROM INPATIENTS OF HEMATOLOGY CLINICS OF ANKARA UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Gönül AKSU, Mustafa Z. RUHİ*, J. Sedef BENGİSUN* Hamdi AKAN**, Hatice ÖZENCİ**

ÖZET: Bir konağın fırsatçı fungal patojenlere ve özellikle sistemik *Candida* enfeksiyonlarına karşı korunmasında en önemli faktör nötrofillerdir. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. ve Mucoraceae ailesi üyeleri, nötropenik hastalarda yaygın fırsatçı fungal patojenlerdir. Çalışmamızda Şubat 1997-Şubat 1998 tarihleri arasında İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Kliniğinde tedavi edilen 162 hasta fungal enfeksiyonların saptanması amacıyla hem nötropenik hem de nötropenik olmayan dönemde izlenmiştir. Hastalarda toplam 196 febril nötropeni (47 hastada birden fazla atak) ve 66 nötropenik olmayan ateş atağı olmuştur. Nötropenik dönemde olan atakların 79'unda (%40.3) ve nötropenik olmayan atakların 22'sinde (%33.3) mikrobiyolojik olarak enfeksiyon tanısı konulmuş ve nötropenik ataklarda 5 (5/196) ve nötropenik olmayan ataklarda 3 (3/66) olmak üzere toplam 8 (8/262) fungal enfeksiyon saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nötropeni, fungal enfeksiyon.

SUMMARY: Granulocytes are the most important defence factors against opportunistic fungal pathogens and especially systemic *Candida* infections of the host. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. and the members of Mucoraceae are the common opportunistic pathogens in neutropenic patients. In the present study, fungal infections during neutropenic and non-neutropenic episodes in 162 patients were investigated at İbn-i Sina Hospital, Department of Hematology between February 1997 and February 1998. A total of 196 febrile neutropenic episodes and 66 febrile non-neutropenic episodes were seen in all patients (47 patients experienced more than one episode), 79 (40.3%) febrile neutropenic episodes and 22 (33.3%) febrile non-neutropenic episodes were the microbiologically documented infections. The number of fungal infections in the neutropenic patients was 5 (5/196) and in non-neutropenic patients was 3 (3/66), making a total of 8 fungal infections during the 262 episodes (8/262).

Key words: Neutropenia, fungal infection.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Geliş Tarihi: 7.1.2000 Kabul Ediliş Tarihi: 11.2.2000

GİRİŞ

İmmünkompromize hastalar hem yüzeysel hem de visseral *Candida* enfeksiyonlarına duyarlıdır. Sistemik *Candida* enfeksiyonları için en önemli konak savunması nötrofillerdir. *Candida* spp., *Aspergillus* spp., Mucoraceae üyeleri nötropenik hastalarda en yaygın görülen fırsatçı patojenlerdir[1]. *Candida albicans* en yaygın patojenik *Candida* türü olmasına rağmen, son yıllarda *C.albicans* dışındaki *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonlardaki artış dikkati çekmektedir. Bunlardan *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. lusitaniae* ve *Torulopsis glabrata* görülme sıklığı artan önemli patojenlerdir[1,2].

C.parapsilosis ve *T.glabrata* enfeksiyonlarındaki artışın intravenöz kateter kullanımının artması ile, *C.krusei*'ye bağlı enfeksiyonlardaki artışın ise flukonazol kullanımındaki artış sonucu flukonazole kromozomal olarak dirençli olan bu fungusun seçilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir[1].

Bu çalışmada, hastanemiz Hematoloji kliniğinde tedavi edilen çoğu malignansili hastalarda enfeksiyon etkeni fungusların türlerini ve sıklığını saptamak amacıyla, bir yıllık süre içinde hem nötropenik hem de nötropenik olmayan dönemde hastaların fungal enfeksiyon etkenleri mikrobiyolojik olarak araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

27.02.1997-19.02.1998 tarihleri arasında İbn-i Sina hastanesi Hematoloji kliniğinde yatan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamızda nötrofil sayısı 500/mm^3 ve altında olan hasta nötropenik ve en az iki saat süre ile ateşi 38 °C veya bir kez 38.5 °C olan hastalar febril nötropenik olarak tanımlandı. Nötropenik hastalara antimikrobiyal ilaçlarla profilaksi uygulanmadı.

Hastalardan ateşin başladığı ilk saatler içinde farklı zamanlarda en az iki adet venöz kan, kalıcı intravenöz kateteri olan hastalardan bir tanesi kateter yolundan olmak üzere üç adet kan, idrar, boğaz, dışkı kültürleri ve muayene sonucuna göre enfeksiyon odağı olması olası diğer bölgelerden kültür alındı. Kan kültürleri otomatize kan kültür sisteminde (Bactec) değerlendirildi. Mikroorganizmaların tanımlanmasında standart mikrobiyolojik yöntemler kullanıldı[3,4]. *Candida* türlerinin identifikasyonunda Candifast (International Microbio, Fransa) yöntemi uygulandı. Enfeksiyonun tanımlanmasında CDC'nin nozokomiyal enfeksiyon tanımları dikkate alındı[5].

SONUÇLAR

Bir yıllık süre içinde 106'sı erkek, 56'sı kadın toplam 162 hasta izlendi. Hastaların yaş ortalaması 41.5 yıl, yaş aralığı 13-76 yıl idi. Hastaların 32'sinde kalıcı santral venöz kateter mevcuttu. Hastalarda toplam 196 febril nötropenik (47 hastada birden fazla) ve 66 nötropenik olmayan ateş atağı oldu.

Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Nötropenik dönemde olan atakların 79'unda (%40.3) ve nötropenik olmayan atakların 22'sinde (%33.3) mikrobiyolojik olarak enfeksiyon tanısı kondu (Tablo II).

Bu enfeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo III'de verilmiştir.

Tablo I: Hastaların Klinik Özellikleri

Primer Tanı	Sayı	Nötropenik Febril Atak	Nötropenik Olmayan Febril Atak	Kateterli Hasta
Akut lösemi	107	149	44	26
Kronik lösemi	18	18	8	1
Lenfoma	12	7	7	3
Aplastik anemi	12	13	2	–
Myelodistrofik sendrom	5	4	1	–
Multipl myeloma	8	5	4	2
Toplam	162	196	66	32

Tablo II: Mikrobiyolojik Olarak Saptanan Enfeksiyon Tipleri

Enfeksiyon Tipi	Nötropenik Sayı	Nötropenik Olmayan Sayı	Toplam
Bakteriyemi ve fungemi*	54	10	64
Kateter enfeksiyonu	4	–	4
İYE**	16	6	22
Yara	4	4	8
Diğer	1	2	3
Toplam	79	22	101

* Kateterle ilişkili bakteriyemiler ve fungemiler dahil.
** İdrar yolu enfeksiyonu.

Tablo III: İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı

	Nötropenik Hastalar (n)	Nötropenik olmayan Hastalar (n)	Toplam
Gram negatif bakteri	42	7	49
Gram pozitif bakteri	30	11	41
Fungus	5	3	8
Polimikrobiyal	2	1	3
Toplam	79	22	101

Febril atakların 8'inde (%7.9) enfeksiyon etkeninin funguslar olduğu saptandı. Bunlardan 3'ü *C.albicans*, 4'ü *C.parapsilosis* ve 1'i *Candida* spp. olarak tanımlandı. İzole edilen fungusların dağılımı Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV: Nötropenik ve Nötropenik Olmayan Hastalardan İzole Edilen Fungusların Dağılımı

Mikroorganizmalar	Fungemi*	İYE**	Akciğer enf.	Toplam
Nötropenik atak	1	4		5
Candida parapsilosis	1	1		2
Candida albicans		2		2
Candida spp.		1		1
Nötropenik olmayan atak	2		1	3
Candida albicans	1			1
Candida parapsilosis	1		1	2
Toplam	3	4	1	8

* Kateterle ilişkili fungemiler dahil.
** İdrar yolu enfeksiyonu.

TARTIŞMA

Fungusların 1970'li yıllardan itibaren nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak görülme sıklığı giderek artmaktadır[6]. Fungal enfeksiyonlar, hematolojik malignansili hastalarda yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada hematolojik malignansili hastaların otopsilerinde %10-40 oranında invazif fungal enfeksiyonlar histopatolojik olarak gösterilmiştir[7].

Hematolojik maligniteli hastalarda invazif fungal hastalık insidansı %10-30, kemik iliği nakli yapılan hastalarda %22-25 arasında değişmektedir[8]. Neoplastik hastalığı olanlarda invazif fungal enfeksiyonların başlıca predispozan faktörü olarak, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiye bağlı uzamış nötropeni ve kortikosteroid kullanımına bağlı hücresel immün yetmezlik gösterilmektedir[9].

Kanserli hastalarda sistemik *Candida* enfeksiyonlarının insidansında artış olduğu bildirilmekte ancak bu enfeksiyonların tanısındaki güçlüğün devam ettiği ifade edilmektedir[2].

1986-1993 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 1536 nozokomiyal bakteriyemi ve fungemi olgusunun 102'sinde (%6.6) fungal patojenlerin etken olduğu saptanmıştır[10]. Bunların %74'ünden *C.albicans*'ın sorumlu olduğu ve olguların %65'inde intravasküler kateterlerin kaynak olabileceği düşünülmüştür[10]. Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak saptanan enfeksiyonların %7.9'undan ve kan akımı enfeksiyonlarının %4.6'sından funguslar sorumlu bulunmuştur. *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonların birbirinden farklı zamanlarda meydana gelmesi nedeniyle bunların çapraz enfeksiyon olduğunu düşünmüyoruz. Fungal izolatların nötropenik olmayan hastalarda da nötropenik hastalara yakın oranda saptanması dikkat çekicidir. Bu durum, atakların çoğunun kronik lenfositik lösemi ve multipl myeloma gibi ciddi immünsüpresyona neden olan bozukluklar ve kortikosteroid ve siklosporin gibi immünsüpresif ilaç alan hastalarda olması ile açıklanabilir.

Bir çok merkezde *C. albicans*'ın en yaygın patojenik *Candida* türü olarak izole edilmesine karşın, son yıllarda diğer türler ile oluşan enfeksiyonlarda da artışın olması dikkati çekmektedir. Yapılan bir çalışmada, 12 yıllık süre içerisinde

hematolojik malignansili hastalarda 113 kandidemi olgusu saptanmış ve bunların 35'inin (%31) *C.parapsilosis* ile oluştuğu belirlenmiştir[11]. Bu olguların 28'i kateterle ilişkili bulunmuş ve çalışmanın başladığı 1983 yılından itibaren *C.parapsilosis*'in görülme sıklığında da sürekli bir artış saptanmıştır[11]. Bizim çalışmamızda da hastalardan izole edilen 8 fungal suşun 5'i (%62) non-albicans *Candida* türleri olup, bunlardan 4'ü *C.parapsilosis*'dir. Bulgularımız, sürenin kısa ve izole edilen fungus sayısının az olmasına ragmen *C.parapsilosis* insidansındaki artış eğilimini desteklemektedir. Ayrıca, hastalarımıza flukonazol profilaksisi uygulanmamış ve *C.krusei* izole edilmemiştir.

Çalışmamızda *Aspergillus* spp. izole edilmemesine rağmen, çalışmanın yapıldığı dönemde 3 hastaya uygulanan pulmoner lobektomi sonucu *Aspergillus* ile ilişkili olması muhtemel fungal top histopatolojisi saptanmıştır. Bu durum, *Aspergillus* türlerinin izolasyonunda karşılaşılan sorunlar için bir örnek teşkil etmektedir.

Fungal enfeksiyonların hematolojik malignansili hastalarda ciddi sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Sonuç olarak, bizim hastalarımızda olduğu gibi yoğun kemoterapi uygulanan hastalarda, uzamış nötropeni ve immünsüpresyon sonucu gerek fungal enfeksiyonların oranlarında artışın olması gerekse fungal patojenlerin spektrumunda değişmenin ortaya çıkması kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

1. Wingard JR: Importance of *Candida* species other than *C.albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 1995, 20: 115-125.
2. Swerdloff JN, Filler SG: Severe Candidal infections in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993, 17 (Suppl 2). S457-67.
3. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM: Diagnostic Microbiology Bailey and Scott's. 1994, 9th ed. The Mosby Company, St. Louis, USA.
4. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH: Manual of Clinical Microbiology. 1995, 6th ed. ASM, Washington DC, USA.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: Centers for Disease Control definitions for nosocomial infections. Am J Infect Cont 1988, 16: 128-140.
6. Wals TJ, Pizzo PA: Nosocomial fungal infections. Ann Rew Microbiol 1988, 42: 517-545.
7. Meunier F: Infections in patients with acute leukemia and lymphoma, pp: 2265-2284. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (Eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 1990, Churchill Livingstone, New York.
8. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al: Clinical features and analysis of risk factors for invasive Candidal infection after marrow transplantation. J Infect Dis 1991, 164: 731-740.
9. Walsh TJ, Lee JW: Prevention of invasive fungal infections in patients with neoplastic diseases. Clin Infect Dis 1993, 17 (Suppl 2): S468-480.
10. Taylor GD, Chell-Buchanan M, Kirkland T, et al: Trends and sources of nosocomial fungaemia. Mycoses 1994, 37: 187-190.
11. Girmenia C, Martino P, Bernardis FD: Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: Clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains. Clin Infect Dis 1996, 23: 506-514.