

# Bir Üniversite Hastanesinde Kriptokokkoz Olguları<sup>§</sup>

Asuman BİRİNCİ, Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Gumral ALAKBAROVA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

## ÖZ

*Cryptococcus neoformans* kriptokokkoza neden olan kapsüllü bir mayadır. Havada bulunan mantar elemanlarının inhale edilmesiyle vücuda girer. Sıklıkla, immun istem yetmezliği bulunan hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır. Başlıca santral sinir sistemi (SSS) ve akciğerleri etkilemekle birlikte, yaygın (dissemine) hastalık tablosu da gelişebilir. Santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucunda gelişen menenjit, her zaman klasik bulgularla ortaya çıkmayabilir. Menenjitli olguların beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde lenfositik pleositoz olduğu, protein düzeyinin arttığı, glukoz düzeyinin azaldığı görülür. Tanıda BOS örnekleri çini mürekkebi veya nigrosin boyasıyla boyanarak incelenir. Çini mürekkebi ile boyanmış örneklerde siyah zeminde boyayı almamış tomurcuklanan yapıların görülür. Kesin tanı için kültür gereklidir. Kültür için sikloheksimit içermeyen Sabouraud dekstroza agar (SDA) besiyeri kullanılır. Çalışmamızda 12 yıllık süre zarfında hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilmiş olan altı kriptokokkoz olgusu incelenmiştir. Hastaların bilgileri hasta dosyaları incelenerek elde edilmiştir. İki olgunun, ilk olarak tüberküloz menenjit tedavisi aldığı görülmüştür. Ayrıca, iki hasta HIV pozitifdir. Çalışmamızdaki altı olgudan dördü enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Cryptococcus neoformans*, kriptokokkoz, menenjit

## ABSTRACT

### *Cryptococcosis Cases in a University Hospital*

*Cryptococcosis* is caused by *Cryptococcus neoformans*, a capsule-containing yeast. It enters the body predominantly through inhalation of airborne fungal elements from an environmental source. It frequently causes infections specifically in immunosuppressed patients. The yeast mainly invades central nervous system (CNS) and the lungs, although widespread (disseminated) disease may develop. Meningitis that develops as a result of the invasion of the CNS, may not present with the classical symptoms. Analysis of cerebrospinal fluid (CSF) shows lymphocytic pleocytosis, increased protein, and reduced glucose levels in meningitis cases. The samples are stained with Indian ink or nigrosin stain. In Indian ink preparations, white budding organisms are observed as colorless buddings against the dark background. Culture is needed for definitive diagnosis. CSF samples are cultivated on blood agar, Sabouraud dextrose agar (SDA) without cycloheximide and liquid SDA. Culture plates are incubated at 37°C for 24 hours. In our study we investigated six cryptococcosis cases isolated in microbiology laboratory over 12 years. Information of patients were obtained by examining patient files. It was determined that two patients initially received treatment for TB meningitis. Two patients were HIV positive and four of the six patients were lost because of the infection.

**Keywords:** *Cryptococcus neoformans*, cryptococcosis, meningitis

## GİRİŞ

*Cryptococcus neoformans* kriptokokkoza neden olan kapsüllü bir mayadır. Havada bulunan mantar elemanlarının solunumuyla vücuda alınmasıyla girer. Başta kazanılmış immun yetmezlik sendromu (AIDS) olmak üzere, malignite, organ nakli gibi immun sistemi baskılanmış hastalarda sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ancak immün sistemi sağlam insanlarda da hastalığa neden olabilmektedir. Başlıca santral sinir sistemi (SSS) ve akciğerleri

etkilemekle birlikte, yaygın (dissemine) hastalık tablosuyla da karşımıza çıkabilir. Özellikle SSS'nin etkilenmesi sonucunda gelişen menenjit, her zaman klasik bulgularla ortaya çıkmayabilir<sup>(1,2)</sup>. Menenjitli olguların beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde lenfositik pleositoz olduğu, protein düzeyinin arttığı, glukoz düzeyinin azaldığı görülür.

Kriptokok enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısında, olgudan elde edilen klinik örnekler sıvı ise santrifüj edilmeleri gereklidir.

**Alındığı tarih:** 30.09.2016

**Kabul tarihi:** 03.12.2017

**Yazışma adresi:** Asuman Birinci, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

**e-posta:** asumanbirinci@yahoo.com

<sup>§</sup> Bu çalışma III. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (18-22 Kasım 2015, Antalya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Santrifüj sonrası, örnekler mikroskopik inceleme için çini mürekkebi veya nigrosin ile boyanabilir. Bu zıt boya ile boya almayan kapsülün görünür hâle gelmesi tanı koydurucudur. Bu yöntem sayesinde HIV negatif kriptokoksik menenjitli hastaların %50'sinden fazlasına, HIV pozitiflerin ise %90'ından fazlasına tanı koyabilmek olasıdır. Kesin tanı için kültür gereklidir. İzolasyon şansını artırmak için de her defasında da 4-8 ml klinik örneğin alınması ve kültür işleminin birkaç kez yinelenmesi önerilmektedir. BOS örnekleri kanlı agara, siklohekzimitesiz Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerine ve Sabouraud'un dekstrozlu buyyon besiyerine ekilir. Kültür plakları, 24 saat 37°C'de inkübe edilir. Mikroorganizma katı besiyerlerinde bej renginde, mukoid koloniler oluşturur<sup>(3)</sup>.

Çalışmamızda, 12 yıllık süre zarfında hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilmiş olan altı kriptokokkoz olgusu incelemeye alınmıştır. Hastaların bilgileri hasta dosyaları incelenerek elde edilmiştir.

## OLGU SUNUMU

Mikrobiyoloji laboratuvarında 2003-2015 yılları arasında altı hastada *C. neoformans* izole edilmiştir. Beşinde menenjit, birinde fungemi tablosu bulunan olguların genel özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

## TARTIŞMA

Kriptokokkoz sporadik bir enfeksiyon olup, insandan insana veya hayvandan insana bulaşma görülmez. Etken solunum yolundan vücuda girer, alveollere ulaşır ve çoğalmaya başlar. Kriptokoklara karşı savunmada hücrel immün yanıtın önemi vardır. Solunum yoluyla alınan kriptokoklara karşı inflamatuvar bir reaksiyon olarak primer bir lenf nodu kompleksi gelişir. Bu kompleks eğer immün yetmezlik yoksa enfeksiyonu sınırlar. Kriptokoklar enfeksiyon sonrasında uzunca bir süre lenf nodları ve akciğerlerde inaktif şekilde kalabilirler ve eğer immün yetmezlik söz konusu olursa diffüz pnömoni gelişebilir veya hematojen yol ile başta meninksler olmak üzere tüm dokulara yayılabilirler<sup>(4)</sup>.

Tablo 1. Kriptokokkoz olguları.

Yıl	Yaş	Cinsiyet	Altta yatan durum	BOS	BOS direkt bakışı	Kültür	Tedavi	Sonuç	
1	2005	29	K	HIV (+)	biyokimya	Kapsüllü maya mantarı	<i>C. neoformans</i> Kan ve BOS	-	Eksitus
2	2009	67	E	Yok	-	Kapsüllü maya mantarı	<i>C. neoformans</i> Kan ve BOS	Amfoterisin B	Eksitus
3	2010	67	K	Yok	Protein, glukoz, PNL, lenfosit yüksekliği	Kapsüllü maya mantarı	<i>C. neoformans</i> Kan ve BOS	Amfoterisin B	Şifa ile taburcu
4	2012	19	E	Yok	-	Kapsüllü maya mantarı	<i>C. neoformans</i> Kan ve BOS	Amfoterisin B	Eksitus
5	2012	45	K	HIV (+)	Protein ve PNL yüksekliği	Kapsüllü maya mantarı	<i>C. neoformans</i> Kan ve BOS	Amfoterisin B	Şifa ile taburcu
6	2015	33	K	2003 ve 2010 yıllarında tüberküloz ve anti-tüberküloz tedavi	Protein ve PNL yüksekliği Pansitopeni	-	<i>C. neoformans</i> BAL ve Kan	Amfoterisin B	Eksitus

\*PNL: Polimorf Nükleer lökosit; \*\*BAL: Bronko-Alveolar Lavaj; BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı

*Cryptococcus neoformans* oldukça nörotropiktir ve en sık serebromeningeal kriptokokkoz olarak görülmektedir. Kriptokokkoz kronik hastalığa neden olabildiği gibi tedavi edilmezse mortaliteye neden olabilmektedir. Meninksler ve beyin dokusu etkilenmektedir. Klinik seyirde ateş, baş ağrısı, meningismus, görme bozuklukları, anormal mental durum ve nöbet görülmektedir. Hastanın bağışıklık durumuna bağlı olarak klinik değişebilmektedir. HIV pozitifliğinde ve immun sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı olan hastalarda hastalık daha ciddi seyretmektedir<sup>(5)</sup>.

Çalışmamızdaki olgularda görüldüğü üzere *C. neoformans*, immun sistemi baskılanmış immun sistemi sağlam bireylerde hastalığa neden olabilmektedir. Thinyane ve ark.'nın<sup>(6)</sup> yaptığı çalışmada, HIV pozitif olan kriptokokal menenjitli olgularda ölüm oranı % 44 olarak belirtilmiştir. Mansoor ve ark.<sup>(7)</sup> karaciğer transplantasyonu olan hastada kriptokok menenjit olgusu bildirmişlerdir. Organ nakli, lenfomalar, glukokortikoid tedavisi alan hastalar, HIV enfeksiyonu ve diğer immün yetmezlikleri kriptokok enfeksiyonu için predispozan faktörlerdir. Ancak olguların %30'unda predispozan bir faktörün olmadığı da bildirilmektedir<sup>(8)</sup>. Newsome ve ark.<sup>(9)</sup> bağışıklık sistemi normal bir olguda kriptokok menenjitini bildirmişlerdir. Hastanın BOS kültüründe üreme ve lateks aglütinasyon testi pozitif olarak saptanmıştır. Hasta tedavi aldıktan sonra şifa ile taburcu edilmiştir. Sanchetee<sup>(10)</sup> immun sistemi sağlam beş kriptokokoz olgusu bildirmiştir.

Kurumumuzda kriptokokkoz açısından on iki yıl içinde altı olgunun saptanmıştır. Bu da bize etkenin çok sık karşılaşılmayan bir etken olduğunun göstermektedir. Bu nedenle ve kimi

zaman başlangıcının sinsi olması nedeniyle menenjit hastalarında ilk olarak düşünülmemektedir. Çalışmamızda da, iki hastada öncelikli olarak tüberküloz menenjiti düşünülmüştür. Kriptokok enfeksiyonlarında mortalite oranı yüksek olabilmektedir. Çalışmamızda sunduğumuz altı olgudan dördü kaybedilmiştir.

Kriptokokkozun yüksek mortalitesi ve gözden kaçabilme olasılığı nedeniyle menenjit düşünülen hastalarda akılda tutulması gereken bir etken olduğunu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. **Perfect JR.** *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone, 2005: 2997-3012.
2. **Kantarcıoğlu SA, Yücel A.** Türkiye'de insan Kriptokokkozunun epidemiyolojisi 1953-2003. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003;34:95-109.
3. **Kaya O.** Kriptokok enfeksiyonları. *BAMCAG Bul* 2011; 2:51-6.
4. **İnci R.** Kriptokok enfeksiyonları. *Flora* 2008; 13:61-71.
5. **Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA.** Opportunistic mycoses. In: Medical Microbiology, 5<sup>th</sup> ed, Elsevier Mosby, 2005:787-9.
6. **Thinyane KH, Motsemme KM, Cooper VJL.** Clinical presentation, aetiology, and outcomes of meningitis in a setting of high HIV and TB Prevalence. *J Trop Med* 2015; 2015:423161. <https://doi.org/10.1155/2015/423161>
7. **Mansoor S, Juhardeen H, Alnajjar A, et al.** Hyponatremia as the initial presentation of cryptococcal meningitis after liver transplantation. *Hepat Mon* 2015; 15:e29902. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.29902>
8. **Sivrel-Arisoy A, Şahin Ş, Karabulut M, Eren-Topkaya A.** Bağışıklık sistemi normal bir olguda hidrosefali ile seyreden kriptokok meninjit. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20:65-8.
9. **Newsome J, Nguyen D.** *Cryptococcal* meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* in an immunocompetent soldier. *Mil Med* 2014; 179:e1059-61. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00020>
10. **Sanchetee P.** *Cryptococcal* meningitis in immunocompetent patients. *J Assoc Physicians India* 1998; 46:617-9.