

Kanserli Hastalarda Kandideminin Risk Faktörleri

Mehmet CANDAN(*), Gönül BAKIR(*), Öcal SIRMATEL(**), Gülgün AKKOÇLU(***) ,
Suat ÇAĞLAYAN(****) ,Fatma SIRMATEL (*****)

(*) Gaziantep SSK Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Gaziantep

(**)Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ve Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Gaziantep

(***) SSK Tepecik Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Gaziantep

(****)SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları Bölümü, Gaziantep

(*****) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Malign olgularda candida kolonizasyonu sık görülür. Nozokomiyal candida infeksiyonlarında hastaların kandidemi tablosuna girmesinde bir çok risk faktörü vardır. Bu çalışmada klinikte kandidemi gelişen 10 ve kandidemisi olmayan 20 kanserli olgu çeşitli risk faktörleri açısından incelenmiştir. Kandidemi olgularında kateterizasyon, nötropeni, hastanede kalma süresinin uzun olması, gereksiz antibiyotik kullanımı gibi faktörler, mantar infeksiyonlarını anlamlı olarak etkilemiştir. Kandidemi saptanan olgulara profilaktik olarak antifungal tedavi başlanması dirençli candida suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Kanserli olgularda candida kolonizasyonun yakın takip edilmesi kandidemi mortalitesini önleyebilir.

Anahtar kelimeler: Kanser, candida kolonizasyonu, risk faktörleri

SUMMARY

Risc Factors of Candidemia in Cancer Patients

Colonization of Candida is seen frequently in patients who have malignancy. In case of nosocomial Candida infections, there are a lot of risk factors for the patients to develop candidemia. In this study, ten patients with candidemia and twelve patients without candidemia were investigated about risk factors. Fungal infections were effected significantly as in the patients with candidemia who had catheterization, neutropenia, who were hospitalized for a long period of time and who were treated with unappropriate antibiotics. Prophylactic antifungal treatment led to occurrence of resistant Candida strains. Following of the cancer patients carefully for Candida colonization will probably prevent the candidemia and will decrease the mortality.

Key words:Cancer, colonisation of candida, risk factors

GİRİŞ

Kanserli olguların en sık mortalite nedeni araya giren infeksiyonlardır(1-6). İmmun sistemi zaten bozuk olan bu olgularda kullanılan kemoterapötik maddeler hastanın lökosit ve özellikle granülosit sayısında belirgin düşmeye neden olur(5-7). Bu hastalarda ciddi mantar infeksiyonları, mortalite artışı, gittikçe dikkati çekmektedir. Özellikle granülosit sayısının milimetre küpte 1000'nin altına düşmesi infeksiyon riskinde artışa neden olur(8-11). Granülosit sayısı düşük olmasına rağmen ateşi olan olgularda mantar infeksiyonlarının gelişmesine yardımcı olan bir çok faktör vardır. Özellikle candida kolonizasyonu kandidemi olgularına yol açar(11-18).

Bu çalışmada, kolonizasyon sonucu kandidemi infeksiyonunun gelişmesini etkileyen çeşitli risk faktörleri, klinikte yatan ve tedavi alan kanserli olgularda incelenmiştir. Kandidemi gelişen kanser olguları çeşitli risk faktörleri açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen Candida suşları tiplendirilerek kolonizasyon ve kandidemi arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Pediatri Bölümünde malignite tanısı ile takip edilen ve kemoterapi alan toplam 40 hasta üzerinde yapılmıştır. Çocuk onkoloji servisinde yatan, yaşları 1-15 arası olan, antibiyotik almasına rağmen, dört gün izlenip günde en az

bir kez koltuk altı ateşi 38.5°C geçen ateşli hastaların kan, cilt, idrar, beyin omurilik sıvısı, boğaz ve gaita (rektal sürüntü) örneklerinden mikolojik incelemeler yapılmıştır. Tüm hastaların akciğer grafileri, kesitsel tomografi(CT) ve abdominal ultrasonografileri(USG) yapılmıştır. Kandidemi olan olgularda odak açısından abdominal ultrasonografi, CT ve akciğer grafileri tekrar edilmiştir. Kandidemi saptanan on olgu ile kandidemisi olmayan yirmi olgu çeşitli risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır.

Seçilmiş deneklerden alınan kan örnekleri(20 cc) bifazik beyin kalp infüzyon ve Sabouraud agar besiyerine ekilmiştir. Ayrıca tüm olguların o anda bulunan kateter uçları, idrar örnekleri, boğaz ve rektal sürüntüleri, bistüri ile zedelenmeden alınan (koltuk altı, perine ve ön kol) cilt kazıntılarında kanlı ve Sabouraud agar besiyerlerine ekim yapılmıştır. Tüm deneklerin tanı amaçlı lumbal ponksiyonları yapılarak, beyin omurilik sıvısı incelemesi biyokimyasal, direkt bakı ve kültür yöntemi ile (kanlı ve Sabouraud agar besiyerlerine) yapılmıştır. Ayrıca takip edilen bu hasta kan örneklerinden yapılan kültürler 3, 7,14 ve 21. günlerde tekrar edilmiştir. Takipten çıkan on hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Deneklerden alınan örneklerden, antibiyotik(kloramfenikol ve sikloheksimid) içeren ve içermeyen sabouraud dextroz agar (SDA-difco) besiyerlerine çift ekim yapılarak besiyerleri 26°C ve 37°C de 2-10 gün bekletilmiştir. Kültür sonuçları üremede saptanan koloni sayısına göre tanımlanmıştır. Örneklerde üreyen mayalardan saf kültür alınarak germ tüp, mısır unlu agar(Corn Meal Agar-Difco)ve

mycotube(Roche Diagnostics) yöntemleri ile morfolojik ve biyokimyasal olarak tür tanısı gerçekleştirilmiştir.

Kan kültüründe kandida üreyen(kandidemi pozitif) on olgu ile kandida üremeyen(kandidemi negatif) yirmi olgu risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Bulguların değerlendirilmesinde Fisher'in gerçek Ki kare testi ve Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplam 30 olgunun yaşı 1-15 arası(ortalama 8.6) olup, 13 kız, 17 erkek hastadan oluşmuştur. Kandidemi olgularının beşi akut lenfoblastik lösemi(ALL), ikisi solid tümör(ST), birer olgu akut miyelositer lösemi(AML), hodgkin(HL) ve nohodgkin lenfoma(NHL) idi. Kandidemi saptanmayan olgularda bu oran 13 ALL, 3 AML ve 4 ST idi. Çalışma boyunca kandidemi(+) gruptan 79, kandidemi(-) gruptan 143 numune değerlendirilmiştir. Kandidemisi olan hastaların 70(%88.6) numunesinde Candida saptanırken, ikinci grup olan kan kültüründe Candida olmayan [kandidemisi(-)] hastaların 32(%22.3) örneğinden Candida izole edilmiştir. (Tablo 1) Hastaların radyolojik incelemelerinde patolojik bir bulgu saptanmamıştır. Buna göre kandidemi riskini istatistiksel olarak etkileyen faktörler. Kateter bulunması, idrarda, rektal sürüntü ve orofarinkste Candida kolonizasyonu olarak belirlenmiştir. Kandidemi olan olguların hastanede kalış süresi, antibiyotik alması, nötropeninin yedi günden fazla sürmesi, bilinç bozukluğu hastaların Candida sepsisini anlamlı olarak etkilemekte idi.

Tablo 1. Kandidemisi olan ve olmayan hastalardan Candida elde edilen örnekler

	Kandidemi(+)		Kandidemi(-)		P değeri
	Üreme (%)	Örnek sayısı	Üreme	Örnek sayısı	
Kan	25	25	0	50	
Kateter ucu	8	10	0	20	0.0009
İdrar	15	15	7	30	0.0001
Orofarinks	10	10	13	20	0.0381
Rektal sürüntü	10	10	11	20	0.01174
BOS	1	6	0	10	
Cilt	1	3	1	3	
Toplam	70(%88.6)	79	32(%22.3)	143	

Tablo 2. Candidemisi olan ve olmayan hastalarda risk faktörlerine ait dağılım

	Kandidemi(+)	Kandidemi(-)	P değeri
	N: 10	N:20	
Hastanede kalma süresi	26.5	17.1	0.0016
Antibiyotik alma süresi	16.2	12.85	0.037
Nötropeni	1-7 gün	3.0	0.0771
	>7 gün	4.0	0.0387
Kateter bulunması	8.0	-	0.0009
Radyoterapi	2.0	9.0	0.1753
Kortikosteroid alması	9.0	16.0	0.4488
Kreatinin yüksekliği	5.0	2.0	0.02564
Bilinç bozukluğu	6.0	2.0	0.00723
Diabetes mellitus olması	2.0	-	
KİBAS, pleji, konvulziyon, hidrosefali	4.0	1.0	0.0312
Nefropati	2.0	1.0	
Serum albumin düşüklüğü	5.0	2.0	0.025681
CRP pozitifliği	10.0	17.0	0.7488
Parenteral beslenme	5.0	4.0	0.6687
Ölüm	6.0	1.0	

İzole edilen suşların yapılan tiplendiriminde en fazla Candida albicans(%80) saptanmıştır. Kandidemi saptanan dört olguya profilaktik amaçlı antifungal ajan başlanmıştır. Bu dört olgu kandidemi ile birlikte menenjit bulguları da göstermiştir. Profilaktik antifungal tedavi başlanan bu dört olgu multiorgan yetmezliği sonucu kaybedilmiştir. Mortalite açısından incelenince kandidemi gelişen olguların altısı, kandidemi olmayan olguların birisi uygun antifungal tedaviye rağmen kaybedilmiştir. Deneklerde gelişen kandidemi için başlıca risk faktörleri her iki grup için Tablo 2 de istatistiksel sonuçları ile birlikte görülmektedir.

TARTIŞMA

Son yıllarda malign hastalarda kemoterapi sonucu mortalite ile seyreden en önemli nozokomiyal infeksiyonlardan birisi mantar infeksiyonlarıdır(12). Candida vücudun normal florasında bulunan bir mantar olup, immun direnç bozukluğunda kolonizasyonu artar(15-18). Kandidemisi olan olgularımızın hepsinde Candida kolonizasyonu var iken kandidemi olmayan olguların %65'inde Candida kolonizasyonu saptanmıştır. Deneklerden değişik zamanlarda alınan örneklerde Candida izolasyonu ilk grup[kandidemi(+)] olgularda(%88.6) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Koç ve ark.(19) bir çalışmada Candida

kolonizasyonunu, kemoterapi uygulanan ve antifungal profilaksi almayan malign olgularda %28 oranında saptarken, Sürücüoğlu(20) bu oranı %45, Ayhan(2) %48.5 olarak bulmuştur. Bizim olgularımızın hepsi riskli olup Candida kolonizasyon için uygun zemine sahipti. Deneklerden alınan materyellerden Candida izole edilmiş ve bu oran kandidemi olgularında(%88.6), kandidemisi olmayan(%22.3) gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0.005).

Nozokomiyal kandidozların hastaların %80'inde endojen infeksiyondur. (17). Candida kolonizasyon en fazla gastrointestinal mukozada(%23-65) olup özellikle kemoterapi sonucu mukoza bütünlüğünün bozulması, transmural geçiş ve kandidemi ile görülebilir. Karabinis (7) yaptığı bir çalışmada kandiduri olgularında kandidemi riskinin daha fazla olduğunu bulmuştur. Bizim deneklerin rektal sürüntü örneklerinde Candida bulunması, kandidemi olgularında %100, kandidemisi olmayanlar da %55 pozitif. Çalışma grubuna seçilen deneklerin hepsi kemoterapi almış idi. Yapılan bu çalışmada idrar, orofarinks ve rektal sürüntü örneklerinde, kandidemi olan olgularda anlamlı kolonizasyon saptanmıştır. (p<0.05).

Kemoterapi sonucu nötrofil sayısının azalması(<500 mm₃) Candida infeksiyonu sıklığını artırır. Kandi-

demi(+) olgularda nötropeni %70 iken kandidemi(-) olgularda %35 olarak bulunmuştur. (p<0.05). Santral intravasküler kateterlerin olması kandidemi için en büyük risk faktörlerinden biridir. Cilt florasında bulunan *Candida* ların kolonizasyonu kateter infeksiyonlarını indükler. Lecciones ve ark.(9) kateter ve fungemi ilişkisini araştırmak için yaptıkları ve 155 epizotluk vasküler kateteri inceledikleri çalışmada %98 oranında *Candida* saptamışlardır. Karabinis ve ark.(8) yaptıkları çalışmada, kan kültürü pozitif malign olgularda kateterizasyon ve nötropeniyi en büyük risk faktörü olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada toplam on kandidemili olgunun sekizinin kateter ucunda üreme saptanmıştır. Kandidemisi olmayan olguların hiç birinde kateter ucunda üreme olmamıştır. Kandidemisi olan olgularımızın serum kreatinin ve albumin düzeyi patolojik sınırlarda bulunmuştur. Akova(1) fungal infeksiyonlarda serum albumini düşük saptarken Bodey ve ark (4) bununla beraber serum kreatinin, karaciğer transaminaz, alkalen fosfataz ve bilirubin düzeylerini de yüksek bulmuştur. Bu durum fungal infeksiyonlarda böbrek, karaciğer organlarının etkilendiğini göstermektedir. Malign olguların fungal infeksiyonlarında derin organ tutulumu da söz konusudur(10). Kesitsel tomografi(CT) ve abdominal ultrasonografi(USG) ile bu durum gösterilebilir. Bizim kandidemili on olgumuzun akciğer grafileri, CT ve USG sonuçları normal olarak bulunmuştur. Hiçbir olguda derin doku kandidozu saptanmamıştır. Kandidemi olgularında fatalite yüksektir. Kandidemili olguların %15 i ilk 48 saat içinde eks olurken(12), Menz'in(11) çalışmasında on kandidemi olgusunun yedisi ilk bir ayda kaybedilmiştir. Kandidemisi olmayan bir olguda fatalite görülürken. flukonazol başlanan dört olgu dahil olmak üzere toplam altı kandidemi klinik olarak fatal seyretmiştir. Kemoterapiye bağlı agresif nötropenide antifungal tedavi gastrik kolonizasyonu azaltır(14). Malign hastaların kemoterapi sonucu çıkan ateşinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen 4-5 günde düşmeyen ateşte hastalara ampirik antifungal(amphoteresin B 1 mgr/kg) tedavi başlanabilir. Perfect'e(12) göre ampirik antifungal tedavi yüksek riskli hastalara başlanmalıdır. Bizim önceden flukonazol alan hastalarımızda kandidemi fatal seyretmiştir. Özellikle orofaringeal, idrar ve rektal *Candida* kolonizasyonu olan

hastalar kandidemi açısından kısa sürede değerlendirilmelidir. Hastaların sürveyan kültürlerinde bir kez bile mantar üremesi fungal infeksiyonların habercisi olarak kabul edilebilir.

Not. Bu çalışma bir uzmanlık tezi olup saygıdeğer hocam emekli şef Uzm Dr. Gülsen OKAN'ın yardımı ile hazırlanmıştır. Kendisine sonsuz şükranlarımı sunmayı borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Akova M: Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri. *Antibiyo Bül* 4 (1994).
2. Ayhan A, Akgün Y, Yalçınkaya T, Tümbay E: Kanserli hastalarda fungal kolonizasyon ve soyutlanan maya türlerinin antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksi Derg* 6:59 (1992).
3. Biberoglu K: İmmünsüprese kişilerde fungal infeksiyonlar. 7 Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı, s 111 Kent Matbaacılık, Ankara, (1994).
4. Bodey GP: Fungal infection ana fever unkown origin in neutropenic patients. *Medicine* 80:5(1986).
5. Bross J, Talbot GH, Huritz S, Stram B: Risk factors for nosocomial candidemia, a case control study in adults, with out leukemia. *Am J Med* 87: 614(1989).
6. Flynn PM, Marina NM, Rivera GK, Hughes WT: *Candida* topicalis infections in leucemia chlds. *Leuk-Lymphoma* 10:369 (1993).
7. Jonathan N, Scott GF, John EE: Severe Candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 17:457 (1993).
8. Karabinis A, Hill C, Leclerc B, Tancrede C: Baume D and Remont A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case control study. *Clin Microbiol* 26:429(1988).
9. Lecciones JA, Lee JV, Navarro EE, Witebsky FB, Marshall D: Vascular catheter associated fungemia in patients with cancer analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 14:875(1992).
10. Martin P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A, Santilli S: *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. *Cancer* 64: 2030(1989).
11. Merz GW, Karp SE, Schron D, Saral R: Increased incidence of fungemia caused by *Candida krusei*. *J Clin Microbiol* 24:581(1986).
12. Perfect JR: Fungal infection in the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 13: 504 (1991).
13. Riched HM, Andremont A, Tancrede C, Dico JL, Jarvis Wr: Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev of Infec Dis* 13:211(1991).
14. Siguid S, Kare B, Waage A: Effects of stem cell factor and granulocyte colony stimulating factor on granulocyte recovery ana *Candida albicans* infection in granulocytopenic mice. *J Infec Dis* 168:1444 (1993).
15. Swerdloff JN, Filler SG, Edwards JE: Severe

Candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 17: 457(1993).

16. Willke A, Çerikçioğlu N, İnci R, Arslan H: Kanserli hastalardan izole edilen kandida türlerinin antifungallere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 23:119 (1993).

17. Uzun O, Ascioğlu S, Anguissie EJ, Rex JH: Risk factors ana predictors of outcome in patients with cancer ana breakthrough candidema. *Clin Infect Dis* 32: 1713(2001).

18. Kao A, Brandth ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold AL, Rothrock GA, Pfaller MA, Pinner RW ana Hajjeh RA: The

epidemiology of candidemia in two united states cities: results of population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 29: 1164(1999).

19. Ataoğlu H, Şentürk T, Özsökmen D, Akan H, Beksaç M, İlhan O, Sardaş OS: Akut lösemi induksiyon kemoterapisi alan hastalarda fungal infeksiyon profilaksisinde oral flukonazol ile nistatin etkinliğinin karşılaştırılması. *İnfekt Derg* 6: 235(1992).

20. Sürücüoğlu S: Hematolojik maligniteli hastalarda oral veintestinal kandidiazis ve izole edilen suşların nistatine duyarlılığının saptanması. Uzmanlık tezi, Yeşilyurt Devlet Hastanesi İzmir (1990).