

YANIK ÜNİTESİNDE *CANDIDA FAMATA* FUNGEMİSİ GELİŞEN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CASES WITH *CANDIDA FAMATA* FUNGEMIA IN A BURN UNIT

Tuba TURUNÇ¹, Y. Ziya DEMİROĞLU¹, Hikmet ALIŞKAN², Şule ÇOLAKOĞLU²,
Hande ARSLAN¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
(tubaturunc@yahoo.com)

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Günümüzde albikans dışı kandidalar ile gelişen fungemiler giderek artmaktadır. Buna karşın ulaşılabildiği kadarıyla, yanık ünitesinde *Candida famata*'ya bağlı fungemi olgusu literatürde bildirilmemiştir. Çalışmamızda Ocak 2003-Ocak 2006 tarihleri arasında hastanemizin yanık ünitesinde izlenen 410 hastadan *C.famata*'ya bağlı fungemi gelişen 7 olgunun (6 erkek, 1 kadın; yaş ortalaması 22.2 yıl) retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ortalama yanık yüzey alanı %39.2 (%24-64) olan olgularda yanık nedenleri; alev yanığı (n= 4), sıcak su (n= 2) ve elektrik çarpması (n= 1) olarak izlenmiştir. Olguların 6'sında santral venöz kateter uygulaması mevcut olup, bunların da 5'inde kandidemi öncesi kateterle ilişkili bakteremi gelişmiştir. Kateterle ilişkili bakteremi etkeninin *Pseudomonas aeruginosa* (n= 5) olduğu saptanmış; ayrıca, üriner sistem enfeksiyonu olan bir hastadan *Escherichia coli*, yanık yarası enfeksiyonu olan bir hastadan da metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir. Tüm olguların kandidemi epizodundan önce geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi aldığı belirlenmiştir. *C.famata*, olguların kan kültürlerinden izole edilmiş, yanık yüzey sürüntü kültürlerinde saptanmamıştır. İzolatların tanımlanması, negatif germ tüp testi ile birlikte API 20 C AUX (BioMérieux, France) sistemindeki karbonhidrat asimilasyon profiline göre yapılmıştır. Alınan çevre kültürlerinde *C.famata* tespit edilememiş, enfeksiyonların çapraz kontaminasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür. Santral venöz kateteri bulunan olgularda kateter çekilerek tüm hastalara lipozomal amfoterisin B tedavisi başlanmıştır. Bir olgu kandidemi nedeni ile kaybedilirken diğer 6 olgu tedavi ile iyileşmiştir. Olgularımızda *C.famata*'ya bağlı fungemi gelişiminde, kateter varlığı ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önemli faktörler olduğu kanısına varılmıştır. Sonuçlarımıza göre, *C.famata*'ya bağlı fungemi gelişen olgularda, varsa santral venöz kateterin çıkarılmasının ve amfoterisin B tedavisi uygulamasının hastaların prognozu açısından faydalı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Candida famata*, yanık, santral venöz kateter, kateter enfeksiyonu.

ABSTRACT

The prevalence of fungemia due to non-albicans *Candida* species is increasing currently. However, there is no reported case of fungemia due to *Candida famata* in a burn unit. This retrospective study was aimed to evaluate the clinical and laboratory characteristics and outcomes of seven burn patients with fungemia due to *C.famata*. The study included a total of 410 burn patients followed-up during January 2003-January 2006. Six of the patients (85.7%) were males and one was female (14.3%), with a mean age of 22.2 years. Mean total body surface area of the burns was 39.2% (24%-64%), flame being the most frequent cause of the burns (n= 4), followed by hot water (n= 2) and electroshock (n= 1). Six of the cases had central venous catheter and in 5 of these catheter-associated bacteremia had developed before the establishment of candidemia. *Pseudomonas aeruginosa* (n= 5) was the most frequent cause of bacteremia; *Escherichia coli* being isolated from a patient with urinary tract infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a patient with wound infection. All patients had received treatment with systemic antibiotics prior to the development of the *C.famata* episode. *C.famata* was detected from the blood cultures of the patients, however, the wound swabs were negative in terms of *C.famata* growth. The isolates were defined according to their negative germ tube test and their carbohydrate assimilation profile in API 20 C AUX (BioMerieux, France). Since the environmental cultures yielded negative results for *C.famata*, the infections were thought to be derived from cross contamination. Once a positive blood culture for *C.famata* was obtained, the catheter was removed, and treatment with liposomal amphotericin-B was implemented. Presence of a central venous catheter and prior antibiotic therapy seem to be the predisposing factors in the development of fungemia due to *C.famata*. Thus, when fungemia due to *C.famata* is established, central venous catheter should be removed and amphotericin-B therapy should be implemented promptly.

Key words: *Candida famata*, burn, central venous catheter, catheter infections.

GİRİŞ

Yanık olgularında ortaya çıkan enfeksiyonlar, en sık gözlenen ölüm nedenlerinden birisidir. Gerek yanık nedeniyle gelişen immün süpresif etki, gerekse deri bütünlüğünün bozulması, uygulanan yoğun tanı ve tedavi prosedürleri nedeniyle, hastanede uzun süre yatması gereken yanıklı hastalar nozokomiyal enfeksiyonlara daha yatkındır. Bununla birlikte enfeksiyonlar önemli morbidite ve maliyet artışına yol açar¹. Sistemik ve lokal uygulanan antibiyotik tedavileri de, yanık hastalarında flora elemanlarında değişiklik yaparak fırsatçı enfeksiyonların oluşmasına neden olabilir².

Candida famata, enfeksiyon etkeni olarak nadir görülen bir maya türüdür. Önceden *Torulopsis famata* ve *Debaryomyces hansenii* olarak adlandırılan bu tür, peynir gibi pek çok süt ürünüde bulunmuştur³. Kahn ve arkadaşları⁴, kortizon verilen farelerde *C.famata*'nın sistemik hastalığa yol açtığını göstermişler, bu nedenle bağışıklık sistemi baskılanmış olguların bu enfeksiyona yatkın olabileceğini belirtmişlerdir. Ulaşılabildiği kadarıyla, yanık olgularında *C.famata*'ya bağlı fungemi olgusu bildirilmemiştir. Bu raporda, *C.famata*'ya bağlı fungemi gelişen 7 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2003-Ocak 2006 tarihleri arasında hastanemizin yanık ünitesinde izlenen 410 hastanın 7'sinde (6 erkek, 1 kadın; yaş ortalaması 22.2 yıl) ortaya çıkan *C.famata*

mata'ya bağlı fungemi olguları irdelendi. İlk 3 olgu 4 aylık dönem içinde, diğer olgular ise ortalama 8 ay ara ile ortaya çıkmıştı. Olguların başvurularında, yanık yarası sürüntü örnekleri alındı ve daha sonra haftada iki kez olacak şekilde yara sürüntü kültürleri tekrar edildi. Yanık yerlerinde eskar dokusunun ayrılması, renk değişikliği, graft kaybı, lökositoz gelişmesi, trombosit düşüklüğü, yüksek ateş varlığı gibi enfeksiyon bulguları gözlenen olgulardan, doku kültürleri ile birlikte en az 3 adet (biri santral venöz kateterden, diğerleri periferik venöz yoldan) kan kültürü (BACTEC Plus/F, Becton Dickinson, USA) alındı. İlk 3 olgunun görüldüğü 4 aylık dönem sonunda ise çevre kültürleri alındı.

Kateterle ilişkili bakteremi tanısı, daha önce literatürde belirtilen kriterlere göre konuldu⁵. Kan kültürlerinden izole edilen ve Sabouraud dekstroz agara pasajlanmış maya mantarlarının tanımlanması API 20 C AUX (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) kiti kullanılarak yapıldı. *C.famata* izolatlarının tanımı, negatif germ tüp testi⁶ ile birlikte API 20 C AUX sisteminde yer alan karbonhidrat asimilasyon profiline göre üretici firmanın önerdiği şekilde yapıldı⁷. *C.famata* için karbonhidrat asimilasyon profilleri; D-glukoz (+), gliserol (+), kalsiyum 2-keto-glukonat (+), adonitol (+), xylitol (+), D-galaktoz (+), D-sorbitol (+), metil- α .D-glukopiranozid (+), N-asetil-glukozamin (+), D-sellobiyoz (+), D-maltoz (+), D-sakkaroz (+), D-trehaloz (+), D-maltoz (+), D-rafinoz (+) ve inozitol (-) şeklinde idi.

BULGULAR

Çalışmamızda incelenen olguların en sık yanık nedeninin alev yanığı olduğu görülmüş (n= 4, %57.1), bunu sıcak su (n= 2, %28.5) ve elektrik çarpması (n= 1, %14.4) şeklindeki yanıklar izlemiştir. Yanık yüzey alanı %24-64 arasında değişmekte olup, ortalama %39.2 olarak saptanmıştır.

Olguların 6'sında santral venöz kateter (SVK) uygulaması, bunların da 5'inde kandidemi öncesi kateterle ilişkili bakteremi nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur. Kateterle ilişkili bakteremi etkeninin *Pseudomonas aeruginosa* (n= 5) olduğu saptanmıştır. Ayrıca, üriner sistem enfeksiyonu olan bir hastadan *Escherichia coli*, yanık yarası enfeksiyonu olan bir hastadan da metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izole edilmiştir. Kandidemi epizodundan önce en sık kullanılan antibiyotik grubunun karbapenemler olduğu tespit edilmiştir (n= 5, %71.4). Hiçbir olgunun yanık yüzey sürüntü kültürlerinde *C.famata*'ya rastlanmamıştır.

C.famata, olguların yatışından itibaren ortalama 17.1 gün (8-25 gün) sonra izole edilmiş ve olguların tümünde kandidemi epizodu sırasında yüksek ateş ve lökositoz belirlenmiştir. SVK bulunan tüm olgularda *C.famata* üremelerinin kateterle ilişkili fungemiye bağlı olduğu tespit edilmiş ve tüm olgulara lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün) tedavisi başlanmıştır. Tedavi ortalama 32.5 gün (30-36 gün) devam etmiştir. Bir olgu kandidemi nedeniyle kaybedilirken, olguların hiçbirisinde amfoterisin B'ye bağlı yan etki gelişmemiştir.

İlk 3 olgunun görüldüğü 4 aylık dönem sonunda alınan çevre kültürlerinin hiçbirisinde *C.famata* saptanmamıştır. Bu dönem içinde yapılan invaziv olan ve olmayan uygulamalar ile dezenfeksiyon/sterilizasyon uygulamaları gözden geçirilmiş ve enfeksiyon kont-

rol önlemlerine genellikle uyulduğu, ancak gerek hasta sayısının fazlalığı ve gerekse hizmet veren personelin azlığı gibi sebeplerden dolayı enfeksiyon kontrol önlemlerinde aksaklık olduğu saptanmıştır. Bu verilere dayanılarak *C.famata* enfeksiyonunun çapraz kontaminasyon ile ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, enfekte hastalar ayrı bir koşula alınıp bakımları ayrı personel ile yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca eş zamanlı olarak, sağlık personeline enfeksiyon kontrolü ile ilgili eğitim verilmiş ve kliniğin terminal dezenfeksiyonu ile birlikte sıkı temas izolasyonuna ve el hijyenine uyulması sağlanmıştır.

TARTIŞMA

Ciddi yanık olgularında enfeksiyon riski çok iyi bilinmektedir. Başlangıç döneminde yanık hastalarında şoktan sonra en önemli komplikasyon enfeksiyon gelişimi olup, olguların %75'inin ölümüne neden olmaktadır⁸⁻¹¹. Çok merkezli prospektif bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde cerrahi ve yenidoğan olgularında mortalite oranının yüksek olduğu vurgulanmış ve albicans dışı kandidalar arasında en sık *C.parapsilosis* (%20-40), *C.tropicalis* (%10-30) ve *C.krusei* (%10-35)'nin izole edildiği bildirilmiştir¹². 1995-2001 yılları arasında 60 kandidemi epizodunun irdelendiği bir diğer çalışmada, olguların %65'inde malignite ile birlikte ciddi hastalıkların eşlik ettiği rapor edilmiş, *C.albicans* izolasyon oranı %45, *C.famata* izolasyon oranı ise sadece %2 olarak saptanmıştır¹³. Kandidemi için bildirilen risk faktörleri arasında; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid tedavisi, abdominal cerrahi, total parenteral beslenme, malnütrisyon, akut böbrek yetmezliği, granülositopeni, diabetes mellitus, malignite, nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonun bulunması ve fungal kolonizasyon sayılabilir¹⁴⁻¹⁸. Stil ve arkadaşları¹⁹ yanık ünitesinde 3 yıl boyunca 29 kandida septisemisi olgusunu değerlendirmişler, bunlardan 16'sının *C.albicans*'a, 9'unun *C.parapsilosis*'e, 4'ünün *C.tropicalis*'e bağlı olarak geliştiğini rapor etmişlerdir¹⁹.

C.famata ilk kez 1922 yılında Japonya'dan Saita²⁰ tarafından bildirilmiş, daha sonra farklı çevresel ve hayvansal kaynaklardan izole edilmiştir. *C.famata*'nın daha önce kan kültürlerinden izole edildiği bildirilmiş²¹, buna karşın yanık hastalarında etken olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda, hastanemizin yanık ünitesinde *C.famata*'ya bağlı gelişen 7 fungemi olgusu değerlendirilmiş; yanık yüzey alanının geniş olması, SVK varlığı ile birlikte kateterle ilişkili baktereminin olması ve ayrıca karbapenem kullanım öyküsü *C.famata* fungemisi açısından önemli faktörler olarak belirlenmiştir. Alınan çevre kültürlerinde *C.famata* tespit edilememiş, enfeksiyonların çapraz kontaminasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ancak yayılımın kaynağının kesin olarak tespit edilmesi ve klonun belirlenmesi için *C.famata* izolatlarının moleküler düzeyde incelenmesi mümkün olamamıştır.

Hastalarımızda fungemi kaynağının büyük sıklıkla (%71.4) SVK olduğu izlenmiştir. SVK'lar özellikle yoğun bakım ünitelerinde kullanımı giderek artan tıbbi araçlardır. Yanık olgularında yeterli mayii ve diğer tedavilerin uygulanabilmesi için genellikle yanığın kendisine bağlı olarak periferik damar yollarının kullanılmamasına bağlı olarak SVK'lar tercih edilmektedir. Ancak SVK'lar beraberinde ciddi problemleri de getirmektedir. Yerleştirme sırasında pnömotoraks, hematoma ve vasküler yaralanma en iyi bilinen mekanik komplikasyonlardır²². Daha da önemlisi, yanık olgularında SVK'lara bağlı enfeksiyon ve

sepsis kolayca gelişebilmektedir. Yanık olgularında kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları her 1000 kateter günü için 20 olarak tespit edilmekle²³ birlikte, bu değer diğer yoğun bakım ünitelerinde izlenen olgulara göre yaklaşık 2-3 kat daha yüksektir²⁴. Still ve arkadaşları¹⁹, çalışmamıza benzer olarak yanık ünitesinde izlenen ve fungemi gelişen olgularda yanık yüzey alanının geniş olmasını ve SVK varlığını risk faktörü olarak belirlemişlerdir. IDSA (Infectious Diseases Society of America) kılavuzuna göre, kandidemi tedavisi ve kateterle ilişkili kandidemilere yaklaşımda kateterin çıkarılması önerilmektedir^{25,26}. Bu nedenle olgularımızın tümünün kateterleri çıkarılarak lipozomal amfoterisin B tedavisi uygulanmıştır.

Sonuç olarak, *C.famata* fungemisi tespit edilen olgularda kateterin çıkarılarak amfoterisin B tedavisi uygulamasının gerekli olduğu düşünülmüş; ayrıca invaziv girişimlerin dikkatle değerlendirilmesi, klinik-laboratuvar iş birliği ve hastane enfeksiyonlarını önleme kurallarına hassasiyetle uyulmasının yanık olgularında ortaya çıkan fungemilerin kontrolünde önemli olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pruitt BA Jr, McManus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. World J Surg 1998; 22: 135-45.
2. Becker WK, Cioffi WG Jr, McManus AT, et al. Fungal burn wound infection. A 10-year experience. Arch Surg 1991; 126: 44-8.
3. Gupta A, Mi H, Wroe C, Jaques B, Talbot D. Fatal *Candida famata* peritonitis complicating sclerosing peritonitis in a peritoneal dialysis patient. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2036-7.
4. Khan ZU, Misra VC, Randhawa HS, Damodaran VN. Pathogenicity of some ordinarily harmless yeasts for cortisone-treated mice. Sabouraudia 1980; 18: 319-27.
5. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-72.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Laboratory approach to the diagnosis of fungal infections, p. 1043. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 1997, 5th ed. Lippincott-Raven Publishers, New York.
7. BioMerieux API 20 C AUX yeast identification system test instruction.
8. Yemul VL, Sengupta SR. Bacteriology of burns. Burns 1980; 7: 190-3.
9. Signori M, Grappolini S, Magliano E, Donati L. Updated evaluation of the activity of antibiotics in a burn centre. Burns 1992; 18: 500-3.
10. Manson WL, Pernot PC, Fidler V, Sauer EW, Klasen HJ. Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients. J Hosp Infect 1992; 22: 55-63.
11. Donati L, Scammazo F, Gervasoni M, Magliano A, Stankov B, Frascchini F. Infection and antibiotic therapy in 4000 burned patients treated in Milan, Italy, between 1976 and 1988. Burns 1993; 19: 345-8.
12. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis 2001; 33: 177-86.
13. Ellis M, Hedstrom U, Jumaa P, Bener A. Epidemiology, presentation, management and outcome of candidemia in a tertiary care teaching hospital in the United Arab Emirates, 1995-2001. Med Mycol 2003; 41: 521-8.
14. McKinnon PS, Goff DA, Kern JW, et al. Temporal assessment of *Candida* risk factors in the surgical intensive care unit. Arch Surg 2001; 136: 1401-8.

15. Bukharie HA. Nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Mycopathologia* 2002; 153: 195-8.
16. Nucci M, Colombo AC. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 209-11.
17. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003; 124: 2244-55.
18. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1531-4.
19. Still JM Jr, Belcher K, Law EJ. Management of candida septicaemia in a regional burn unit. *Burns* 1995; 21: 594-6.
20. Meyer SA, Ahearn DG, Yarrow D. *Candida famata*, pp: 675-7. In: Kreger-van Rij WJW (ed), *The Yeasts: A Taxonomic Study*. 1984, 3rd ed. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.
21. St-Germain G, Laverdiere M. *Torulopsis candida*, a new opportunistic pathogen. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 884-5.
22. Eisen LA, Narasimhan M, Berger JS, Mayo PH, Rosen MJ, Schneider RF. Mechanical complications of central venous catheters. *J Int Care Med* 2006; 21: 40-6.
23. Ramos GE, Bolgiani AN, Patino O, et al. Catheter infection risk related to the distance between insertion site and burned area. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23: 266-71.
24. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS). NNIS System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
25. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
26. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.