

Blastoschizomyces capitatus*'un Etken Olduğu Fungemi: Üç Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

***Blastoschizomyces capitatus* Fungemia: Three Case Reports and Review of the Literature**

Berna GÜLTEKİN¹, İrfan YAVAŞOĞLU², Mete EYİGÖR¹, Gürhan KADIKÖYLÜ², Zahit BOLAMAN², Neriman AYDIN¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Merkezi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

¹ Adnan Menderes University Medicine and Health Sciences Center Research and Practice Hospital, Department of Medical Microbiology, Aydın, Turkey.

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Merkezi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın.

² Adnan Menderes University Medicine and Health Sciences Center Research and Practice Hospital, Department of Hematology, Aydın, Turkey.

* Bu çalışmanın bir bölümü, 5. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (20-23 Haziran 2007, Çanakkale)'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 02.05.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 08.08.2011

ÖZET

Blastoschizomyces capitatus, nadir görülen, özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde ölümcül enfeksiyonlara yol açabilen bir maya mantarıdır. Bu raporda, hastanemizin hematoloji bilim dalında akut miyelositer lösemi tanısı ile tedavi görmekte iken kan kültürlerinde *B. capitatus* üreyen üç olgunun (57 yaşında kadın, 50 yaşında erkek ve 59 yaşında kadın) sunulması amaçlanmıştır. Olgular amfoterisin B tedavisi almalarına rağmen klinik durumları kötüleşerek kaybedilmiştir. Suşların tanımlanmasında konvansiyonel mikolojik yöntemler ve API 20C AUX (Bio-Mérieux, Fransa) kiti kullanılmıştır. İzolatların antifungal duyarlılık testi "Sensititre Yeast One Panel (Trek Diagnostic Systems, ABD)" sistemiyle yapılmış; amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve flusitozin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) aralıkları sırasıyla 0.5-1; > 16; 8-16; 0.5; 0.25; 0.5-1 ve 0.06-0.25 µg/ml olarak bulunmuştur. İzole edilen suşlar Cnd-3, Cnd-4, OPE-03, OPE-18 primerlerinin kullanıldığı RAPD-PCR (Random Amplified Polymorphic DNA-Polymerase Chain Reaction) ile genotiplendirilmiş; ilk iki olgudan izole edilen suşların aynı, üçüncü olgudan izole edilen suşun ise farklı genotipte olduğu saptanmıştır. Benzer genotipte olan iki suşun izole edildikleri olguların hastaneye son başvuru

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Berna Gültekin, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Merkezi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.
Tel (Phone): +90 256 444 1256, E-posta (E-mail): gultekinberna@hotmail.com

tarihleri arasında yaklaşık 1.5 ay süre olduğu; farklı genotipte olan suşun izole edildiği olgunun ise ilk iki olgudan yaklaşık iki yıl sonra hastaneye başvurduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; *B.capitatus*'un özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda sistemik enfeksiyonlara neden olabileceği unutulmamalı ve suşlarda en düşük MLK değerlerinin vorikonazol için saptandığı göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Antifungal duyarlılık; *Blastoschizomyces capitatus*; fungemi; RAPD-PCR.

ABSTRACT

Blastoschizomyces capitatus is a rare fungal pathogen that may lead to fatal infections especially in immunosuppressive individuals. In this report, three cases of *B.capitatus* were presented. The patients were under treatment for acute myeloid leukemia and their blood cultures yielded *B.capitatus*. The patients clinical conditions deteriorated and they died despite amphotericin B treatment. The isolates were identified by conventional mycological methods and API 20C AUX (Bio-Mérieux, France) system. Antifungal susceptibility test of the strains was performed with Sensititre Yeast One Panel (Trek Diagnostic Systems, USA) and minimum inhibitory concentration (MIC) ranges for amphotericin B, caspofungin, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and flucytosine were found as 0.5-1; > 16; 8-16; 0.5; 0.25; 0.5-1 and 0.06-0.25 µg/ml, respectively. Isolated strains were genotyped with RAPD-PCR (Random Amplified Polymorphic DNA-Polymerase Chain Reaction) using Cnd-3, Cnd-4, OPE-03, OPE-18 primers. The strains isolated from the first two cases were found to be genotypically identical, while the strain isolated from the third case was different. Genotypically identical isolates belonged to two patients who were admitted to the hospital with approximately 18 months interval. The other strain with a unique genotype, was isolated from a patient who was admitted to the hospital about two years later than the other two patients. In conclusion, *B.capitatus* should be considered as an important opportunistic pathogen especially in patients with hematologic malignancies. The data of this study demonstrated that the lowest MIC values for *B.capitatus* strains were with voriconazole.

Key words: Antifungal susceptibility; *Blastoschizomyces capitatus*; fungemia; RAPD-PCR.

GİRİŞ

İnvaziv mantar enfeksiyonlarına en sık *Candida* ve *Aspergillus* türleri neden olmakla birlikte diğer fırsatçı mantar türleri de etken olarak karşımıza çıkabilmektedir¹. *Blastoschizomyces capitatus* (önceden *Trichosporon capitatum*, *Geotrichum capitatum*), özellikle akut lösemili hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olan, morfolojik özellikleri nedeniyle *Trichosporon* spp. ve *Geotrichum candidum* ile karışabilen bir maya mantarıdır². Teleomorf *Dipodascus capitatus* adını alan maya, normal deri florasından izole edilebilmekte ve doğada yaygın olarak bulunmaktadır. *B.capitatus*, üreaz aktivitesinin yokluğu, 45°C'de üreyebilmesi, sikloheksimide dirençli olması ve çeşitli biyokimyasal özellikleriyle tanımlanabilir³.

Bu raporda, kan kültürlerinde *B.capitatus* üreyen akut miyeloid lösemi (AML) tanılı üç olgunun sunulması ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Elli yedi yaşında kadın hasta, tekrarlayan burun kanaması şikayetiyle 16.12.2005 tarihinde başvurmuştur. Olguya, meme kanseri nedeniyle dört yıl önce radikal mastektomi,

kemoterapi ve radyoterapi uygulandığı öğrenilmiş; altı ay önce paratrakeal lenfadenomegali saptanması sonucu invaziv duktal karsinom tanısıyla en son kürü iki ay önce olmak üzere kemoterapi verildiği belirlenmiştir. Fizik muayenesinde ciltte yaygın hiperpigmentasyon ve alt ekstremitelerde peteşiler saptanan olgu, kemoterapiyle ilişkili AML M1 tanısı almıştır. Kemoterapi sonrasında febril nötropeni gelişmesi üzerine tedavide önce piperasilin-tazobaktam, ardından değiştirilerek meropenem kullanılmış, yatışının 15. gününde alınan kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi üzerine teikoplanin eklenmiştir. Genel durumunun kötüleşmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Olguda ateş yüksekliğinin devam etmesi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde akciğerde yaygın nodüllerin görülmesi üzerine yatışının 19. gününde 0.8 mg/kg amfoterisin B deoksikolat (AMB-d) başlanmış, ancak yan etkiler nedeniyle 5 mg/kg lipozomal amfoterisin B (L-AMB) ile değiştirilmiştir. Yatışının 21. gününde ardışık olarak alınan üç kan kültüründen ikisinde *B.capitatus* (Suş no. 1) üremiş; 26. gününde sepsise bağlı çoklu organ yetmezliğiyle hasta kaybedilmiştir.

Olgu 2

Elli yaşında erkek hasta, iki hafta önce ortaya çıkan halsizlik ve vücutta morluk şikayetleriyle 26.02.2006 tarihinde başvurmuştur. Fizik muayenesinde solukluk, alt ekstremitelerde peteşi ve ekimozlar saptanmıştır. Olguya AML M1 tanısı konmuştur. İlk kemoterapide remisyon elde edilmesi üzerine indüksiyon amaçlı ikinci kür verilmesi için hastaneye tekrar yatırılmıştır. Yatışının yedinci gününde nötropenik ateş gelişmiş ve sefepim tedavisi başlanmıştır. Sekizinci günde alınan kan kültürlerinde üreme olmamıştır. Ateş yüksekliği devam eden olguda yatışının 12. gününde akut solunum yetmezliği gelişmiş, yoğun bakımda entübe edilerek mekanik ventilatör desteği sağlanmıştır. Entübasyonu takiben alınan ardışık iki kan kültüründe *B.capitatus* (Suş no. 2) üremesi ve toraks BT incelemesinde akciğer sol lobunda yer yer buzlu cam görüntüsünün eşlik ettiği nodüller görülmesi üzerine 0.8 mg/kg AMB-d başlanmış; yan etkiler nedeniyle tedavi 5 mg/kg L-AMB ile değiştirilmiştir. Olgu yatışının 14. gününde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

Olgu 3

Elli dokuz yaşında kadın hasta, bir aydan beri süregelen halsizlik ve vücutta yaygın ağrı şikayetleriyle 29.09.2008 tarihinde başvurmuştur. Fizik muayenesinde solukluk dışında bulgu saptanmamıştır. Öz geçmişinde dört yıldır diabetes mellitus öyküsünün bulunduğu öğrenilmiştir. Bir ay önce AML M2 tanısı konularak ilk kür kemoterapisini alan olgu, bacak ağrısı ve güçsüzlük artışı, genel durum bozukluğu, pansitopeni ve blast sayısının artması nedeniyle hastaneye yatırılmış ve kemoterapi uygulanmıştır. Yatışının ilk gününden itibaren yoğun bakım ünitesinde izlenen olguya beşinci günde nötropenik ateş nedeniyle piperasilin-tazobaktam başlanmıştır. Yatışının 10. gününde sol kol ve gözde epileptik kasılmaların olduğu görülmüş, kraniyal BT incelemesi normal bulunmuştur. Anti-epileptik tedavi başlanan olgunun giderek bilinci kapanmıştır. Onuncu günde alınan üç kan kültüründen ikisinde *B.capitatus* (Suş no. 3) ve *Enterococcus faecalis*, birinde ise tek başına *E.faecalis* üremiştir. Ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine yatışının 12. günün-

de meropenem ve amikasin başlanmış ve daha sonra teikoplanin eklenmiştir. Ateşi kontrol altına alınamayan olguya 0.8 mg/kg AMB-d başlanmıştır. Yatışının 13. gününde oksijen saturasyonu düşüklüğü nedeniyle entübe edilmiş, 14. gününde çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

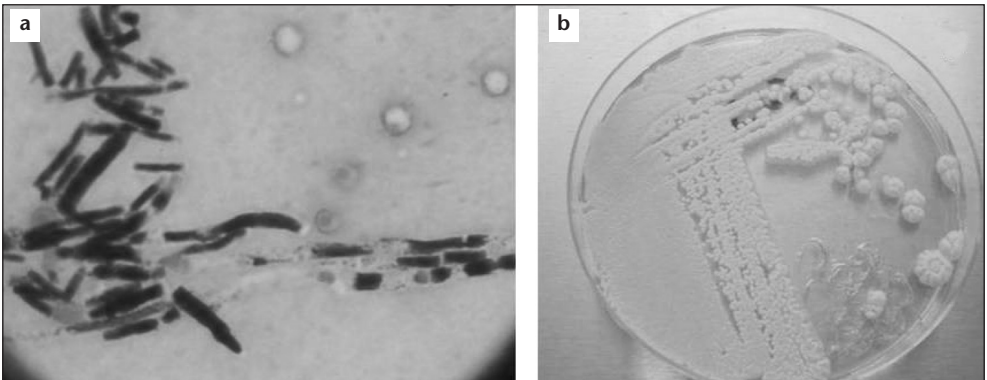
Mikrobiyolojik İnceleme ve Antifungal Duyarlılık Testi

Olguların kan kültürleri BACTEC 9120 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize kan kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Yaklaşık 48. saatte alınan üreme sinyalinin ardından Gram boyalı preparatta mantar hücreleri (Resim 1a) görülmesi üzerine Sabouraud dekstroz agara yapılan pasajlarda 48 saat sonra maya benzeri koloniler saptanmıştır (Resim 1b). Üreaz testi negatif, sikloheksimide dirençli, 45°C'de üreyebilen, mısır unu-Tween 80 agarda anelokonidyum oluşturan izolatlar³ API 20C AUX (Bio-Mérieux, Fransa) ticari kit ile (suşları tanımlama oranı: %82.9) *G.capitatum* olarak tanımlanmıştır. Kromojenik *Candida* agarda (Oxoid, İngiltere) suşlar krem renkli, basık ve tırtıklı koloniler oluşturmuştur.

İzolatların antifungal duyarlılık testi "Sensitre Yeast One Test Panel" (Trek Diagnostic Systems, ABD) ile üretici firma önerilerine göre yapılmış ve sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Amfoterisin B duyarlılığı ayrıca E-test (AB Biodisk, İsveç) ile de araştırılmıştır⁴. Testlerin kontrolünde *C.parapsilosis* ATCC 22019 suşu kullanılmıştır.

Dizi Analizi

Bu amaçla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Kumar ve arkadaşlarının⁵ tanımladığı ITS-1 ve ITS-4 primerleriyle uygulanmıştır. Bunun için 25 µl son hacimde, 100 µM dNTP'lerin her birinden (Invitrogen, ABD), 2.0 mM MgCl₂, içeren x10 PCR tamponu, 1 U Taq polimeraz (Invitrogen, ABD), primer (her birinden 0.1 µM) ve 2 µl DNA ile PCR karışımı hazırlanmıştır. Isı döngü cihazında (Eppendorf, ABD) amplifikasyon (94°C'de 10 dakika ön denatürasyonun ardından 30 döngü olacak şekilde, 95°C'de bir dakika denatürasyon, 55°C'de bir dakika yapışma, 72°C'de 1.5 dakika uzama ve 72°C'de 10 dakika



Resim 1. a) Kan kültürü şişesinden hazırlanan preparatın Gram boyama görünümü (x1000), **b)** Suş no 1'e ait kolonilerin sabouraud dekstroz agardaki görünümü (beşinci gün).

Tablo 1. İzolatların Antifungal Duyarlılık Testi Sonuçları

Antifungal ilaç	MİK değeri (µg/ml)		
	Suş no. 1	Suş no. 2	Suş no. 3
Amfoterisin B*	0.5	0.5	1
Kaspofungin	> 16	> 16	> 16
Flukonazol	16	16	8
İtrakonazol	0.5	0.5	0.5
Vorikonazol	0.25	0.25	0.25
Posakonazol	1	1	0.5
Flusitozin	0.25	0.25	0.06

* E-test yöntemi ile amfoterisin B MİK değerleri 1, 2 ve 3 no'lu suşlar için sırasıyla 0.25, 0.25 ve 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur.
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

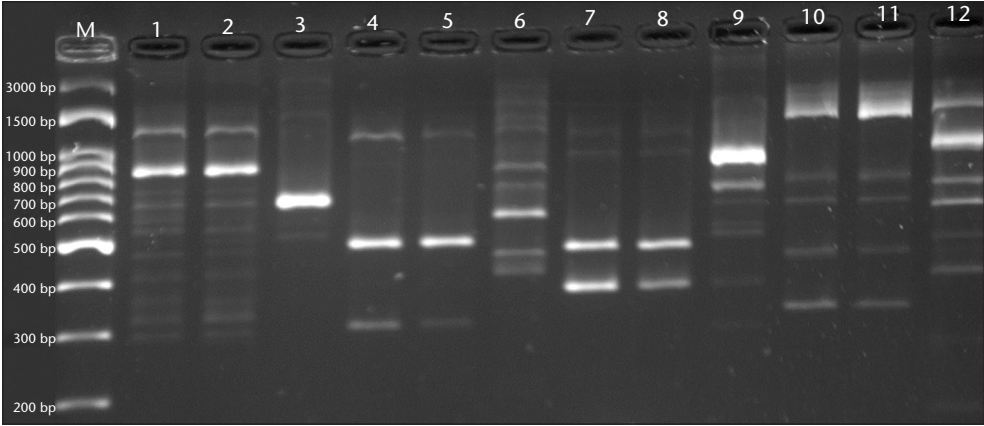
son uzama) sonrasında elektroforez uygulanmış, yaklaşık 465 bp (baz çifti) büyüklüğünde bant oluşturan ürünler Purelink PCR saflaştırma kiti (Invitrogen, ABD) ile saflaştırılmış ve dizi analizine (CEQ 8000, Beckman Coulter, ABD) tabi tutulmuştur. BLAST programı ile (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) yaklaşık 400 nükleotidlik bölgenin karşılaştırılması sonunda *Dipodascus capitatus* (*B.capitatus*) ITS-1 gen bölgesi ile %98-100 homoloji saptanarak izolatların tanısı doğrulanmıştır.

Genotiplendirme

Bu amaçla, Marol ve arkadaşlarının⁶ kullandığı OPE-03 ve OPE-18 ile Gülay ve arkadaşlarının⁷ kullandığı Cnd-3 ve Cnd-4 primerleri seçilerek RAPD (random amplification of polymorphic DNA)-PCR uygulanmıştır. PCR karışımı, 50 µl son hacimde, 200 µM dNTP'lerin her birinden, 2.5 mM MgCl₂ içeren 5 µl x10 PCR tamponu, 2.5 U Taq polimeraz, primerler (Cnd-3 için 0.2 µM, Cnd-4 için 0.8 µM, OPE-03 ve OPE-18 için 0.6 µM, AP50-1 için 2 µM) ve 5 µl DNA ile hazırlanmıştır. Isı döngü cihazında amplifikasyon (94°C'de üç dakika ön denatürasyonun ardından 45 döngü olacak şekilde, 94°C'de bir dakika denatürasyon, 36°C'de bir dakika yapışma, 72°C'de iki dakika uzama ve 72°C'de yedi dakika son uzama) sonrasında ürünlere %1.5 agar ve 1 µl/ml "cybersafe" (Invitrogen, ABD) içeren jelde 80 V'da 1.5 saat elektroforez uygulanmıştır. Ortaya çıkan bantlar jel görüntüleme cihazında (Vilber Lourmat, Fransa) görüntülenmiş ve Bio1D yazılımı ile analiz edilmiştir. Suşlar arasındaki klonal ilişkinin yorumlanmasında Dice benzerlik katsayısı dikkate alınmıştır. Benzerlik katsayısı 0.90'dan düşük suşların farklı paternde olduğu kabul edilmiştir⁶. Kullanılan dört primerle de 1 ve 2 no'lu suşlar benzer, 3 no'lu suş ise farklı genotipte bulunmuştur (Resim 2).

TARTIŞMA

B.capitatus, immün sistemi baskılanmış olgularda sistemik ya da lokalize enfeksiyonlara; sağlıklı kişilerde ise keratit ve onikomikoz gibi enfeksiyonlara neden olabilmektedir⁸⁻¹³. *B.capitatus*'un neden olduğu sistemik enfeksiyonlar çoğu kez kan kültüründe üreme-



Şekil 2. Suş no. 1, 2 ve 3'ün dört farklı primerle oluşturduğu RAPD-PCR paternleri. M: Belirteç; Hat 1-3: Cnd-3; Hat 4-6: Cnd-4; Hat 7-9: OPE-03; Hat 10-12: OPE-18 primerleri kullanılarak sırasıyla 1, 2 ve 3 no'lu suşların oluşturduğu paternler.

siyle tanınmaktadır. Kan kültüründe üreyen mantarlarla ilgili çalışmalarda ağırlıklı olarak *Candida* türleri rapor edilmektedir^{14,15}. Fungemilerde *B.capitatus*'un ürediğini bildiren çalışmalardan Krcmery ve arkadaşları¹⁶ Slovakya'da çok merkezli çalışmada 12 yılda 201 pediatrik fungemi olgusunda bir; Giusiano ve arkadaşları¹⁷ Arjantin'de yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kandan izole edilen 25 mayada bir; ülkemizde Otağ ve arkadaşları¹⁸ 214 izolat arasında iki *B.capitatus* suşu saptamışlardır. Hastanemizde yedi yıllık sürede 71 olguda kandidemi saptanmış¹⁹ ayrıca bu olgu sunumunda irdelenecek olan üç *B.capitatus* suşu izole edilmiştir.

Febril nötropeni döneminde kan kültürlerinde *B.capitatus* üreyen AML tanılı üç hastadan ilkinde radyolojik inceleme ile akciğerde nodüler görüntü saptanmış, iki gün AMB-d kullanmasına rağmen kan kültüründe üreme olmuş; ikincisinde kan kültüründe üreme saptanması ve akciğerin radyolojik incelemesinde nodüller görülmesi üzerine AMB-d başlanmış, üçüncü olguda nörolojik belirtiler ortaya çıkması ve kan kültüründe üreme saptanması nedeniyle AMB-d tedaviye eklenmiştir. Benzer şekilde AMB-d, itrakonazol ve flukonazol tedavisi sırasında gelişen *B.capitatus* fungemisi olguları bildirilmiştir^{8,9,20,21}. İlk hasta üremenin saptandığı kan kültürünün alımından beş, diğer iki hasta dört gün sonra kaybedilmiştir. Martino ve arkadaşları⁸, 13 olgunun üreme saptanmasından ortalama altı gün sonra kaybedildiğini belirtmektedir.

B.capitatus'un etken olduğu enfeksiyonlarla ilgili ülkemizdeki olgu bildirimleri oldukça az sayıdadır. Ersöz ve arkadaşlarının²² sunduğu üç olgudan ilkinin AML tanılı olduğu, balgam ve derin trakeal aspirasyon örneğinden *B.capitatus* ürediği, olgunun akciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildiği; akciğer kanseri tanılı ikinci olgunun balgamında üreyen *B.capitatus*'un kolonizasyon olarak değerlendirildiği; akciğer yetmezliği bulunan üçüncü olgunun kan kültüründe *B.capitatus* ürediği, flukonazol tedavisi alan bu hastanın idrarında da üreme saptanmasının ardından kaybedildiği bildirilmiştir. Metin ve arkadaşları²³, AMB-d tedavisi alan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastada kan kültüründe ve deri lez-

yonlarının mikolojik incelemesinde *B.capitatus*, diğer vücut bölgelerinde *C.albicans* ürettiğini, tedavisi değiştirilerek kaspofungin ve itrakonazol başlanan hastanın çoklu organ yetmezliğiyle kaybedildiğini bildirmişlerdir. Çelik ve arkadaşları²⁴ kolon kanseri nedeniyle opere olmuş hastada *B.capitatus*'un etken olduğu spondilodiskiti rapor etmişler, hastanın AMB-d ve ardından oral itrakonazol tedavisiyle iyileştiğini belirtmişlerdir. Taşbakan ve arkadaşları²⁵ lenfomalı olguda *B.capitatus*'a bağlı pnömoni saptamışlar, sırasıyla flukonazol, AMB-d ve vorikonazol tedavisine rağmen olgunun kaybedildiğini bildirmişlerdir.

Yurt dışında yapılmış çok merkezli çalışmalarda daha fazla sayıda olgu irdelenmiştir. Girmenia ve arkadaşları²⁶ İtalya'da çok merkezli çalışmada, hematolojik hastalığı olan hastalar arasında 20 yıllık dönemde saptanan *B.capitatus*'un etken olduğu 35 olgunun %91.4'ünün akut lösemi tanısı aldığını, %74.3'ünde fungemi, %8.6'sında fungemi olmadan invaziv doku enfeksiyonu saptandığını, bu olguların ise %57.1'inin kaybedildiğini bildirmişlerdir. Yazarlar bu etken için optimal tedavinin henüz belirlenmediğini, başta vorikonazol olmak üzere yeni triazollerin ümit verici olduğunu vurgulamışlardır. Martino ve arkadaşları⁸ İspanya'da yedi hematoloji biriminde 10 yılda tedavi gören 25 olgunun %92'sinin akut lösemi tanısı aldığını, 20'sinde fungemi saptandığını, 30 günlük mortalite oranının %52 bulunduğunu bildirmişler; tedavide santral venöz kateterin çıkarılması ve vorikonazol (veya duyarlı bulunan suşlarda yüksek doz flukonazol) + AMB-d kombinasyonunun yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Gadea ve arkadaşları²⁷ hematoloji biriminde beş yılda yedi akut lösemili olguda saptanan sistemik enfeksiyonu (bir olgunun beyin omurilik sıvısında, altı olgunun kanında üreme saptanmış) incelemişler, olguların beşinin AMB-d tedavisine rağmen kaybedildiğini, iki olgunun santral kateterinin çıkarılması ve AMB-d (birinde flusitozin eklenmiş) tedavisi ile iyileştiğini bildirmişlerdir. Adami ve arkadaşlarının²⁰ sunduğu üç olguda AMB-d tedavisine yanıt alınamaması üzerine tedavi değiştirilmiş, olguların birinde vorikonazol-kaspofungin, ikisinde vorikonazol-flusitozin kullanılarak klinik ve mikrobiyolojik kür sağlanmıştır.

B.capitatus için "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)"²⁸ tarafından belirlenmiş antifungal duyarlılık eşik değerleri bulunmamaktadır. Bu mantarın duyarlılık testi sonuçlarına, olgu sunumlarında ya da görece olarak düşük sayılı suşların incelendiği çalışmalarda ulaşılabilir. Çalışmamızda kullanılan ve kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemi olan "Sensititre Yeast One (SYO)" kiti ile saptanan MİK değerleri AMB-d için 0.5-1 µg/ml, flukonazol için 8-16 µg/ml iken, kaspofungin için son dilüsyon olan 16 µg/ml kuyucukta da üreme saptanmıştır. En düşük MİK değerlerinin saptandığı antifungal vorikonazol olmuştur (Tablo I). Tablo II'de sunulmuş olan çalışmalarda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde en düşük MİK değerleri vorikonazol için saptanmış, flukonazol MİK değerleri genel olarak yüksek bulunmuştur. *B.capitatus* suşlarının kaspofungin duyarlılığı ile ilgili çalışma sayısı sınırlıdır. Bu olgu sunumunda izolatların kaspofungin MİK değeri > 16 µg/ml bulunmuştur. Bu sonuca benzer şekilde bir çalışmada kandan izole edilen suşun kaspofungin duyarlılığı E-test yöntemiyle > 32 µg/ml bulunmuştur²⁹. Ülkemizde ticari preparatı bulunmayan flusitozin için MİK değerleri çalışmamızda 0.06-0.25 µg/ml saptanmış, Girmenia ve arkadaşlarının³⁰ bu antifungal için MİK aralığını oldukça geniş buldukları görülmüştür (Tablo II).

Tablo II. Çeşitli Çalışmalarda *B.capitatus* Suşları İçin Bildirilen MİK Değerleri

Araştırmacı	Suş sayısı	Yöntem	MİK ₉₀ (MİK aralığı) µg/ml					
			AMB	FCZ	ITZ	VOR	POS	FC
Metin ve ark. ³¹	22	MD*	2 (0.06-4)	8 (0.5-16)	0.5 (0.125-0.5)	0.5 (0.06-1)	-	-
Sancak ve ark. ³²	15	MD	-	16 (2-64)	0.5 (0.125-0.5)	0.5 (0.06-0.5)	-	-
Girmenia ve ark. ³⁰	23	MD	0.125 (0.06-0.25)	8 (1-32)	0.125 (0.03-0.5)	0.25 (0.03-0.5)	-	4 (0.125-16)
Guinea ve ark. ⁴	21	MD	-	16 (0.25-32)	-	0.25 (≤ 0.015-0.5)	0.5 (≤ 0.015-1)	-

* 48 saatlik inkübasyon sonrasındaki sonuçlar.

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu; MD: Mikrodilüsyonu; AMB: Amfoterisin B, FCZ: Flukonazol, ITZ: Itrakonazol, VOR: Vorikonazol, POS: Posakonazol, FC: Flusitozin.

Girmenia ve arkadaşları³⁰ CLSI M27-A2 yöntemiyle farklı besiyerlerinde uygulanan E-test ve SYO yöntemlerini karşılaştırmışlar, en uyumlu sonuçların (uyum oranı en yüksek antifungal %100 ile AMB-d, en düşük %91.3 ile flukonazol ve vorikonazol) SYO yöntemiyle alındığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda sadece AMB-d için duyarlılık testi ayrıca E-test yöntemiyle de yapılmış ve MİK değerleri SYO yöntemiyle alınanlardan birer dilüsyon düşük bulunmuştur. Diğer antifungaller için karşılaştırma yapılamamıştır.

Olgularımızdan izole edilen suşların genotiplendirilmesi sonucu, hastaneye son başvuru tarihleri arasında yaklaşık 1.5 ay süre olan iki olguya ait izolatların benzer olduğu bulunmuştur. Bu durum, olguların etkeni ortak bir kaynaktan alabileceklarini düşündürmekle beraber, o tarihte bir salgın araştırması yapılmadığından kaynak ortaya çıkarılamamıştır. Olgu 1 ve 2'den yaklaşık iki yıl sonra hastaneye başvurmuş olan üçüncü olgudan izole edilen suşun ise farklı genotipte olduğu izlenmiştir. Gadea ve arkadaşları²⁷ (yedi suş), Ersöz ve arkadaşları²² (üç suş) ve D'Antonio ve arkadaşları⁹ (üç suş) çalışmalarında izole ettikleri suşları benzer bulmuşlar ve bu etkenle oluşabilecek hastane kökenli enfeksiyonların önemini vurgulamışlardır. Sonuç olarak, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda *B.capitatus*'un ölümcül seyredabilen sistemik enfeksiyonlara neden olabileceği ve suşlarda en düşük MİK değerlerinin vorikonazol için saptandığı hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. Clin Microbiol Infect 2001; 7(Suppl 2): 8-24.
- Polacheck I, Salkin IF, Kitzes-Cohen R, Raz R. Endocarditis caused by *Blastoschizomyces capitatus* and taxonomic review of the genus. J Clin Microbiol 1992; 30(9): 2318-22.
- Hazen KC, Howell S. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. pp: 1693-711. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2007, 9th ed. ASM Press, Washington, DC.

4. Guinea J, Recio S, Escribano P, et al. In vitro antifungal activities of isavuconazole and comparators against rare yeast pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9): 4012-5.
5. Kumar M, Shukla PK. Use of PCR targeting of internal transcribed spacer regions and single-stranded conformation polymorphism analysis of sequence variation in different regions of rRNA genes in fungi for rapid diagnosis of mycotic keratitis. *J Clin Microbiol* 2005; 43(2): 662-8.
6. Marol S, Yucesoy M. Molecular epidemiology of *Candida* species isolated from clinical specimens of intensive care unit patients. *Mycoses* 2008; 51(1): 40-9.
7. Gülay Z, Ergon C, Özkütük A, Yücesoy M, Biçmen M. Anestezi yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen *Candida albicans* suşlarının antifungal ajanlara duyarlılığı ve moleküler epidemiyolojik izlemi. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36(3-4): 309-16.
8. Martino R, Salavert M, Parody R, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3): 335-41.
9. D'Antonio D, Mazzoni A, Iacone A, et al. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Blastoschizomyces capitatus* causing nosocomial infections in cancer patients. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3): 753-5.
10. Mejdoubi M, Huynh A, Danho C, Boot B. Cervical spondylodiscitis caused by *Blastoschizomyces capitatus*. *Infection* 2009; 37(2): 153-5.
11. Polacheck I, Salkin IF, Kitzes-Cohen R, Raz R. Endocarditis caused by *Blastoschizomyces capitatus* and taxonomic review of the genus. *J Clin Microbiol* 1992; 30(9): 2318-22.
12. Levy J, Benharroch D, Peled N, Lifshitz T. *Blastoschizomyces capitatus* keratitis and melting in a corneal graft. *Can J Ophthalmol* 2006; 41(6): 772-4.
13. D'Antonio D, Romano F, Iacone A, et al. Onychomycosis caused by *Blastoschizomyces capitatus*. *J Clin Microbiol* 1999; 37(9): 2927-30.
14. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect* 2010; 138(9):1328-35.
15. Saracli MA, Gumral R, Gul HC, Gonlum A, Yıldiran ST. Species distribution and in vitro susceptibility of *Candida* bloodstream isolates to six new and current antifungal agents in a Turkish tertiary care military hospital, recovered through 2001 and 2006. *Mil Med* 2009; 174(8): 860-5.
16. Krcmery V, Laho L, Huttova M, et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol* 2002; 51(2): 110-6.
17. Giusiano GE, Mangiaterra M, Rojas F, Gomez V. Yeasts species distribution in Neonatal Intensive Care Units in northeast Argentina. *Mycoses* 2004; 47(7): 300-3.
18. Otag F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdas G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2011; 19(4): 435-43.
19. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM* 2010; 24(4): 202-8.
20. Adami F, Scarin M, Pescarini L, et al. Successful control of *Blastoschizomyces capitatus* infection in three consecutive acute leukaemia patients despite initial unresponsiveness to liposomal amphotericin B. *Mycoses* 2011; 54(4): 365-9.
21. Buchta V, Zak P, Kohout A, Otcenasek M. Case report. Disseminated infection of *Blastoschizomyces capitatus* in a patient with acute myelocytic leukaemia. *Mycoses* 2001; 44(11-12): 505-12.
22. Ersoz G, Otag F, Erturan Z, et al. An outbreak of *Dipodascus capitatus* infection in the ICU: three case reports and review of the literature. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57(6): 248-52.
23. Metin DY, Hilmioglu-Polat S, Karataş T ve ark. Akut lösemili bir çocukta çoklu organ tutulumuna neden olan *Blastoschizomyces capitatus* enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19(2): 257-62.
24. Celik AD, Ozaras R, Kantarcioglu S, et al. Spondylodiscitis due to an emergent fungal pathogen: *Blastoschizomyces capitatus*, a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2009; 29(10): 1237-41.
25. Taşbakan MS, Metin DY, Işıkgöz-Taşbakan M, Pullukçu H, Ceylan N, Bacakoğlu F. *Blastoschizomyces capitatus*'a bağlı fungal pnömoni. *ANKEM* 2011; 25(1): 58-61.

26. Girmenia C, Pagano L, Martino B, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43(4): 1818-28.
27. Gadea I, Cuenca-Estrella M, Prieto E, et al. Genotyping and antifungal susceptibility profile of *Dipodascus capitatus* isolates causing disseminated infection in seven hematological patients of a tertiary hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42(4): 1832-6.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, M27-A3. 2008, 3rd ed. CLSI, Wayne, Pa.
29. Etienne A, Datry A, Gaspar N, et al. Successful treatment of disseminated *Geotrichum capitatum* infection with a combination of caspofungin and voriconazole in an immunocompromised patient, *Mycoses* 2008; 51(3): 270-2.
30. Girmenia C, Pizzarelli G, D'Antonio D, Cristini F, Martino P. In vitro susceptibility testing of *Geotrichum capitatum*: comparison of the E-test, disk diffusion, and Sensititre colorimetric methods with the NCCLS M27-A2 broth microdilution reference method. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(12): 3985-8.
31. Metin D, Hilmiođlu-Polat S, Bozkurt H, İnci R, Tmbay E. Klinik rneklerden soyutlanan *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) kökenlerinin antifungal ilaçlara mikrodilüsyon ve E-test ile in vitro duyarlılıkları. 5.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar Kitabında. *İnfeksiyon Dergisi* 2007; 21 (Ek): 228.
32. Sancak B, Alp S, Hařelik G, Arıkan S. Flukonazol, itrakonazol ve vorikonazolün klinik *Blastoschizomyces capitatus* (*Geotrichum capitatum*) izolatlarına karşı in vitro aktivitesinin iki farklı yöntemle araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(2): 269-76.