

NADİR GÖRÜLEN MAYA ENFEKSİYONLARI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

Berire Yavuz, Özge Turhan, Özlem Koyuncu Özyurt, Özgül Çetinkaya,
Çağlayan Merve Ayaz, Betil Özhak, Latife Mamıkoğlu

Mart 2024

Giriş

- ❖ Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte immunsupresif hasta sayısında ve bu hastaların yaşam sürelerinde belirgin artış mevcuttur.
- ❖ Artan immunsupresyonla beraber fırsatçı enfeksiyonların prevalansında artış görülmektedir. Bu enfeksiyonların bir kısmına maya mantarları neden olmaktadır. En sık karşılaşılan türler *Candida* türleri olmakla birlikte *Trichosporon*, *Magnusiomyces* ve *Saprochaete* gibi daha nadir görülen mayalar da enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Çalışma planı

- ❖ Ocak 2015 - Ocak 2023 arasında AÜTF'de invaziv nadir maya enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen etkenler değerlendirmeye alındı. Aynı hastaya ait aynı kültür remelerden ilki değerlendirildi.
- ❖ Stoklardan ıkarılan izolatlar SDA'ya ekilerek canlandırıldı ve MALDITOF-MS ile tür düzeyinde isimlendirildi. Daha sonra EUCAST nerilerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılık analizleri yapıldı. Toplam 56 izolat çalışmaya alındı.
- ❖ Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. İstatistiksel analizleri IBM SPSS programı kullanılarak yapıldı.

ETKEN MANTAR (n)	MIK değerleri (mg/L)							
	AMB	FLC	VRC	POS	IVU	AFG	MFG	CAS
<i>Clavispora lusitaniae</i> (14)	0.031-0.5	<0.125-1	<0.008-0.015	<0.008-0.125	<0.008	0.031-0.25	<0.008-0.125	0.125-0.5
<i>Kluyveromyces marxianus</i> (12)	0.0625-0.5	0.25-32	<0.008-2	<0.008-0.5	<0.008-0.125	<0.008-0.25	<0.008-0.125	0.031-0.5
<i>Magnusiomyces capitatus</i> (5)	0.5-1	32- >64	2- >4	4- >4	2- >4	>4	>4	>4
<i>Wickerhamomyces anomalus</i> (4)	0.015-0.25	4	0.125-0.25	0.0625-2	<0.008-0.031	0.008-0.0625	<0.008-0.008	0.125-0.25
<i>Meyerozyma guilliermondii</i> (3)	0.0625-0.5	4-8	0.25-0.5	0.25-0.5	0.125-0.5	2-4	0.125-0.5	0.5-1
<i>Saprochaete clavata</i> (3)	0.25	2- >64	0.015->4	1->4	0.008- >4	>4	0.25->4	>4
<i>Candida dubliniensis</i> (3)	0.125-0.25	0.25-0.5	<0.008-0.008	0.015-0.031	<0.008	0.008-4	0.008-1	0.0625-1
<i>Candida inconspicua</i> (2)	0.125-0.25	32- >64	0.5- >4	0.25-1	0.125-0.25	0.125-0.25	0.031	0.015-0.5
<i>Cyberlindnera jadinii</i> (2)	0.0625-0.125	1-2	0.0625-0.125	<0.008-0.25	0.008	0.015	<0.008	0.031-1
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> (2)	0.5-1	64- >64	1- >4	0.5- >4	1- >4	>4	>4	>4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (1)	1	>64	>4	>4	>4	>4	0.0625	1
<i>Yarrowia lipolytica</i> (1)	0.5	8	>4	>4	>4	0.5	1	1
<i>Candida carpophila</i> (1)	0.125	8	0.25	0.5	0.5	0.125	0.25	0.5
<i>Candida auris</i> (1)	0.5	64	0.25	0.125	<0.008	0.5	0.0625	0.125
<i>Trichosporon asahii</i> (1)	0.031	2	0.031	0.5	0.008	>4	>4	>4
<i>Candida pararugosa</i> (1)	0.125	1	0.25	0.25	0.25	1	2	0.5

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

Hasta grubu (n, %)		
Pediatrik	18	33.3
Erişkin	36	66.7
Yaş, yıl, median (IQR)	42.83 (8.63-64.5)	
Cinsiyet (n, %)		
Erkek	40	74.1
Alta yatan hastalık (n, %)	51	94.4
Hematolojik malignite	15	27.8
Solid organ malignitesi	13	24.1
Solid organ nakli	6	11.1
Hipertansiyon	6	11.1
Diyaliz	5	9.3
Kronik kalp hastalığı	3	5.6
Serebrovasküler olay	3	5.6
Diyabet	3	5.6
Risk faktörü (n, %)		
Antibiyotik kullanımı	53	98.1
Santral venöz kateter	43	79.6
TPN alma öyküsü	28	51.9
YBÜ takip	26	48.1
YBÜ, gün, median (IQR)	8.00 (4.75-28.25)	
Kortikosteroid kullanımı	24	44.0
Nötropeni	20	37.0
Sepsis	19	35.2
Ameliyat öyküsü	17	31.5

Kullanılan antifungal (n, %)

Flukonazol	21	38.9
Amfoterisin B	15	27.8
Kaspofungin	13	24.1
Vorikonazol	12	22.2
Mikafungin	5	9.3
Anidulafungin	2	3.7
Ölüm (n, %)	37	68.5
14 günlük mortalite	15	27.8
30 günlük kaba mortalite	19	35.2

TPN, total parenteral nutrisyon; IQR, inter quantil range (çeyrek aralığı); YBÜ, yoğun bakım ünitesi

Tablo 3. İnvaziv fungal infeksiyonla ilişkili parametrelerin mortalite ile karşılaştırılması

	N (%)	14 gün mortalite (p değeri)	30 gün mortalite (p değeri)
Hasta grubu, erişkin	36 (66.7)	0.33	0.23
Yaş (yıl)		0.08	0.06
≤17 yaş	18 (33.3)	-	-
18-64 yaş	23 (42.6)	-	-
≥65 yaş	13 (24.1)	-	-
Cinsiyet, erkek	40 (74.1)	0.73	0.75
Altta yatan hastalık	51 (94.4)	0.55	1.0
Hematolojik malignite	15 (27.8)	0.08	0.27
Solid organ malignitesi	14 (25.9)	0.50	0.53
Solid organ nakli	6 (11.1)	0.17	0.08
Hipertansiyon	6 (11.1)	0.33	0.65
Diyaliz	5 (9.3)	0.12	0.33
Kronik kalp hastalığı	3 (5.6)	1.0	1.0
Serebrovasküler olay	3 (5.6)	0.55	1.0
Diyabet	3 (5.6)	1.0	1.0
Kronik akciğer hastalığı	2 (3.7)	0.48	1.0
Risk faktörleri			
Santral venöz kateter	43 (79.6)	0.48	1.0
Ameliyat öyküsü	17 (31.5)	0.11	0.07
TPN alma öyküsü	30 (55.6)	0.10	0.16
Nötropeni	20 (37.0)	0.03	0.25
Antibiyotik kullanımı	53 (98.1)	0.53	0.46
YBÜ kabulü	26 (48.1)	0.004	0.001
Kortikosteroid kullanımı	24 (44.0)	0.41	0.37
Sepsis	19 (35.2)	0.000	0.000
Kolonizasyon	28 (51.9)	0.28	0.93
Antifungal profilaksi	13 (24.1)	0.48	1.0

TPN, total parenteral nutrisyon; YBÜ, yoğun bakım ünitesi.

Tablo 4. Çok deęişkenli parametreler ile mortalitenin logistik regresyon analiziyle deęerlendirilmesi

	HR	CI %95	p değeri
14 günlük mortalite			
≥65 yaş	19.961	2.037-195.605	0.01
YB takibi	40.121	3.532-455.762	0.003
Nötropeni	31.081	2.783-347.084	0.005
30 günlük mortalite			
≥65 yaş	14.964	1.913-117.067	0.01
YB takibi	23.230	3.613-149.359	0.001
Nötropeni	7.735	1.246-47.998	0.03

CI, confidence interval (güven aralığı); HR, hazard ratio; YBÜ, yoğun bakım nitesi
14 günlük mortalite ile yapılan regresyon analizine yaş, cinsiyet, YB takibi ve ntropeni değerlendirmeye alınmıştır (Hosmer and Lemeshow test sig. 0.76). 30 günlük mortalite ile değerlendirmede yaş, cinsiyet, ntropeni ve YB takibi değerlendirmeye alınmıştır (Hosmer and Lemeshow test sig. 0.50).

Tartışma

- ❖ *M. capitatus* ve *M. clavatus* için ekinokandinlere direnç sıklıkla bildirilmektedir. Çalışmamızdaki suşlarda da ekinokandin MIK değerleri yüksek saptanmıştır. Literatürde azol gruplarına yönelik duyarlı ve dirençli sonuçlar mevcutken, çalışmamızdaki izolatlarda azoller için yüksek MIK değerleri mevcuttur.
- ❖ *R. mucilaginosa* için ekinokandin ve azol direnci sıklıkla bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer bir sonuçla karşılaştık.

Fernández-Ruiz M, Guinea J, Puig-Asensio M, et al. Med Mycol. 2017 Feb 1;55(2):125-136.

Desnos-Ollivier M, Lortholary O, Bretagne S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2021 May 18;65(6).

Noster J, Koepfel MB, Desnos-Olivier M, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Feb 15;66(2):e0183421.

Tartışma

- ❖ *T. asahii* için literatürle benzer şekilde ekinokandin grubunda yüksek MIK değerleriyle, azol gruplarında düşük MIK değerleri ile karşılaştık.
- ❖ *S. cerevisiae* için çoğu çalışmada ekinokandin direnci bildirilirken, azol grupları duyarlı bulunmuştur. Ancak çalışmamızdaki izolatın azol ve ekinokandin grubu antifungaller için yüksek MIK değerleri gösterdiğini saptadık.

Noni M, Stathi A, Velegaki A, et al. 2020 Sep 28;6(4).

Roy U, Jessani LG, Rudramurthy SM, et al. Mycoses. 2017 Jun;60(6):375-380.

Ramos LS, Mokus L, Frota HF, et al. Trop Med Infect Dis. 2023 Feb 2;8(2) .

Tartışma

- ❖ *C. auris* için antifungal direnci önemli bir problemdir. İzolatımızda flukonazol için yüksek MIK değeri saptanmıştır.
- ❖ Antifungal duyarlılık sonuçlarının genel olarak literatürdeki çalışmalarla benzer olduğunu gördük.
- ❖ Malignite, ameliyat öyküsü YBÜ takibi, TPN alımı, santral kateter varlığı gibi faktörler, fungal enfeksiyonla ilişkili çalışmalarda sıklıkla araştırılmıştır. Kandidemili hastalarla yapılan bazı çalışmalarda 30 günlük mortalite oranları %50'nin üzerinde bulunmuştur.

SONUÇ

- ❖ Nadir görülen mayalarla ilgili çoğunlukla sınırlı sayıda hasta ile çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda bu açıdan daha yüksek sayıda etken araştırılmıştır.
- ❖ Antifungal duyarlılıkları mayalar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle bölgesel olarak ve dünya genelinde bu konuyla ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkürler