

Vaginal Akıntı Örneklerinden İzole Edilen Mayaların Tiplendirilmesi ve Antifungal Duyarlılıkları

Tijen Nemut, Aynur Karadenizli, İbrahim Katırcıoğlu, Erdener Balıkçı, Recep Bingöl

Özet: Bu çalışmada vaginal akıntı yakınması olan 316 kadından alınan vaginal sürüntü örnekleri incelendi. Altmış beş olguda saptanan maya izolatlarının tür dağılımı, kontrasepsiyon yöntemleri ile akıntı sıklığı arasındaki ilişki ve antifungal ilaçların etkinliği değerlendirildi. Tüm örneklerin 65 (%20.5)'inde direkt inceleme ve kültür sonucunda maya hücreleri saptandı. Tiplendirme API 20 C AUX (bioMérieux) kitleri ile, antifungal duyarlılık testleri ise ATB 1420 Fungus (bioMérieux) kitleri ile gerçekleştirildi. Kültür sonucu üreyen mayaların türlerine göre dağılımında en sık *Candida albicans* olmak üzere sırasıyla *Candida glabrata*, *Candida inconspicua*, *Candida famata*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida kefyr*, *Candida guilermundii*, *Candida parapsilosis*, *Candida humicola* tespit edildi. Rahim içi araç (RİA) kullanan kadınlarda mikotik vaginit görülme sıklığı (%70) olup RİA kullanmayanlara göre (%14) anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Oral kontrasepsiyon ile mikotik vaginit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Maya örneklerinin antifungal ilaçlara (nistatin, mikonazol, ekonazol, ketokonazol) karşı duyarlılıkları incelendiğinde, 35 *Candida albicans* suşunun 25'i (%72) nistatine duyarlı, 9'u (%25) dirençli 1'i (%3) orta derecede dirençli bulundu. Aynı suşların 28'i (%80) ekonazole, 23'ü (%66) mikonazole, 25'i (%72) ketokonazole orta derecede dirençli bulundu. Günümüzde vaginal mantar enfeksiyonu etkeni olan mayalar antifungal ilaçlara karşı gittikçe direnç kazanmaktadır. Bunun da tedavide güçlük oluşturabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Vaginal akıntı, mayalar, antifungal ilaçlar.

Summary: *Typing and antifungal susceptibility of fungi isolated from vaginal discharge samples.* It was evaluated 316 specimens responsible for vaginal discharge. Sixty five isolated fungi have been evaluated by efficiency of antifungal drugs, associated with contraception methods and frequency of discharge. In 65 (20.5%) of the samples, fungi have been detected by direct examination and culture method. Typing and antifungal susceptibility tests have been made by using API 20C AUX (bioMérieux) kit and ATB 1420 Fungus (bioMérieux) kit respectively. When examined the distribution of species of fungi grown after culture, *Candida albicans* has been found as the most frequent and *Candida glabrata*, *Candida inconspicua*, *Candida famata*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida kefyr*, *Candida guilermundii*, *Candida parapsilosis*, *Candida humicola* have been detected in order of frequency. The risk of frequency of developing vaginitis of women using intrauterin device (IUD) has been found 70%, this was meaningful compared to women not using IUD (14%). No correlation has been found between oral contraception and mycotic vaginitis. When investigated the susceptibility of fungi samples to antifungal drugs (nystatin, miconazole, econazole, ketoconazole), 25 of 35 (72%) *Candida albicans* strains have been found susceptible to nystatin. Same strains also showed moderate resistance to econazole. Nowadays, resistance of fungi that are the agents of vaginal fungus infection has been getting increased for antifungal drugs. This is responsible for making the therapy difficult.

Key Words: Vaginal discharge, fungi, antifungal drugs.

Giriş

Mayalar, vulvovaginite neden olan ajanlar arasında önemli bir yer tutmaktadırlar. Bunlar normal vagina florasının üyesi olabildikleri gibi çeşitli predispozan faktörler ile birlikte vulvovaginit tablosu da oluşturabilmektedir (1). Vulvovaginal kandidiyaz genital enfeksiyonlar içinde en sık görülenlerden biridir. Yetişkin kadınların %75'inin yaşamları boyunca en az bir kere bu enfeksiyona maruz kaldıkları bildirilmektedir (2).

Patojenite özellikleri nedeni ile *Candida albicans* vaginite neden olan mayalar içinde ilk sırayı almaktadır (3,4). Son yıllarda ise *C. albicans* dışındaki mayalar daha fazla sıklıkla vaginit etkeni olmaktadır ve giderek sık kullanılan antifungal ajanlara karşı da direnç gelişmektedir (4).

Bu çalışmada vaginal akıntısı olan hastalardan mayaların izolasyon sıklığının ve türlerinin, bu hastaların kullandığı kontrasepsiyon yöntemleri ile vaginal mikoz ilişkisinin ve antifungal ajanlara karşı duyarlılık durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne artmış vaginal akıntı şikayeti ile başvuran, yaşları 18-62 olan 316 hasta çalışma kapsamına alındı. Her hastaya ait ikişer örnek pamuklu eküvyon ve 1 ml serum fizyolojik içeren steril tüplere alındıktan sonra hemen aynı binadaki Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Bu örnekler taze preparat, %10'luk KOH preparatı ve Gram boyaması ile mikroskopik olarak incelendi. Gram boyamasında blastospor ve psödohip formaları oluşturmuş mayalar çalışma kapsamına alınarak üretilmek üzere antibiyotikli (sikloheksimidli) Sabouraud dekstroz agarına ekildi.

Tablo 1. API 20C AUX Sonucu İdentifiye Edilen Mayaların Türlerine Göre Dağılımı ve Yüzdeleri

Tür	Sayı	(%)
<i>Candida albicans</i>	35	(53.9)
<i>Candida glabrata</i>	17	(26.2)
<i>Candida inconspicua</i>	3	(4.6)
<i>Candida famata</i>	3	(4.6)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2	(3.1)
<i>Candida kefir</i>	2	(3.1)
<i>Candida guilliermondii</i>	1	(1.5)
<i>Candida parapsilosis</i>	1	(1.5)
<i>Candida humicola</i>	1	(1.5)
Toplam	65	(100)

25°C'de inkübasyon sonrasında üreyen mayaların koloni ve mikroskopik morfolojileri değerlendirildi. Saf kültür olarak elde edilen maya örnekleri API 20C AUX (bioMérieux) maya identifikasyon kitine üretici firmanın önerilerine uygun bir şekilde inoküle edildi. İdentifiye edilen mayaların antifungal duyarlılık testleri ATB 1420 Fungus (bioMérieux) kiti ile gerçekleştirildi. Tüm örnekler germ tüp testi uygulandı ve germ tüp testi pozitif bulunan örneklerin hepsi API 20C AUX kiti ile *C. albicans* olarak teyid edildi. Maya örneklerinin antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının araştırılmasında ATB 1420 Fungus kiti içerisindeki 5-flusitozin ve amfoterisin B, örneklerin vaginal kaynaklı olmaları ve olguların hiçbirinde sistemik mantar enfeksiyonu bulguları bulunmaması nedeniyle çalışma kapsamına alınmadı. İncelenen mayaların nistatin, ekonazol, mikonazol ve ketokonazole karşı duyarlılıkları kaydedildi. Akıntı örnekleri çalışma kapsamına alınan hastaların kullandığı rahim içi araç (RİA) ve oral kontraseptif gibi kontrasepsiyon yöntemleri kaydedildi. Ayrıca hasta örneklerinde bakteriyel vaginöz etkenleri ve *Trichomonas vaginalis* varlığı da araştırılmış olup veriler bu çalışmada kullanılmamıştır.

Sonuçlar

Vaginal akıntı şikayeti bulunan 316 hasta örneğinin

65'inde (%20.5) direkt mikroskopik inceleme, Gram boyaması ve kültür değerlendirilmesi sonucunda maya varlığı tespit edildi. Mikotik vaginit en sık 25 olgu ile (%38.4) 25-35 yaş grubunda görüldü. İzole edilen mayaların 35'i *C. albicans*, 17'si *C. glabrata*, 3'ü *C. inconspicua*, 3'ü *C. famata*, 2'si *Saccharomyces cerevisiae*, 2'si *C. kefir*, 1'i *C. guilliermondii*, 1'i *C. parapsilosis*, 1'i *C. humicola* olarak belirlendi. Tablo 1'de izole edilen mayaların türlerine göre dağılımları ve yüzdeleri belirtilmiştir. İzole edilen 35 *C. albicans* suşundan 25'i (%77) nistatine duyarlı, 9'u (%25) ise dirençli bulundu. Aynı suşların 28'i (%80) ise ekonazole orta derecede dirençli bulundu ve hiçbir *C. albicans* suşunda ekonazole yüksek direnç saptanmadı. Tablo 2'de ATB antifungal duyarlılık test sonuçları gösterilmektedir.

RİA kullanan kadınların bakteriyel vaginöz ve *Trichomonas vaginalis* etkenleri dışında mikotik vaginite yakalanma oranı %70 olup RİA kullanmayanlara göre (%14) anlamlı biçimde fazla olarak saptanmıştır. Oral kontraseptif kullanımı ile mikotik vaginit görülme sıklığı arasında ise bir ilişki saptanmamıştır (vaka kontrol çalışması; istatistikî değer olarak %95 güvenlik aralığında tahmini rölatif risk hesaplanmıştır).

İrdeleme

Mayalar insan vücudunun birçok anatomik bölgesinde olduğu gibi vaginada da kolonizasyon ve enfeksiyon oluşturabilmektedirler. Vaginal akıntı ile seyreden olguların akıntı örneklerinde %11.7-26.6 oranlarında etken olabilmektedir. Çalışmamızda saptadığımız %20.5 sıklık bu çalışmada elde edilen oranlarla uygunluk göstermektedir (5,6).

Çeşitli yayınlarda vaginal örneklerden en sık izole edilen mayanın *C. albicans* olduğu belirtilmektedir. Bu durum genellikle *C. albicans*'ın patojenite özellikleri ile açıklanmaktadır (3,6,7). Son yıllarda ise *C. albicans* dışı *Candida*'ların vaginal mikoz etyolojisinde giderek önem kazandıkları görülmektedir. Bu durum vaginal enfeksiyonlar içinde mikotik kökenli olanların sayıca artmasına neden olmaktadır; etken olan ajanların antimikotik ilaçlara direncinin artması ile birlikte tedavi güçleşmekte, uzamakta ve hatta kronikleşmektedir. Mikotik vaginitlerde artış görülmesinin bir başka nedeni olarak da RİA kullanımının yaygınlaşması sayılmaktadır (2). Çalışmamızda RİA kullanan kadınların mikotik vaginite yakalanma oranı %70 olarak saptanmıştır.

Tablo 2. ATB Fungus Antifungal Duyarlılık Testi Sonuçları

Tür	Sayı	Nistatin			Mikonazol			Ekonazol			Ketokonazol		
		Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
<i>C. albicans</i>	35	25	1	9	11	23	1	7	28	0	4	25	6
<i>C. glabrata</i>	17	11	2	4	16	1	0	15	2	0	12	5	0
<i>C. inconspicua</i>	3	2	0	1	0	3	0	0	3	0	1	2	0
<i>C. famata</i>	3	1	1	1	3	0	0	3	0	0	3	0	0
<i>S. cerevisiae</i>	2	1	0	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0
<i>C. kefir</i>	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
<i>C. guilliermondii</i>	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
<i>C. humicola</i>	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0

Du: duyarlı, O: orta derecede dirençli, Di: dirençli.

Bu da literatürle uyumlu olup RİA kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1).

C. albicans suşları sık kullanılan antifungal ilaçlardan ekonazol, ketokonazol ve mikonazole karşı giderek direnç kazanmaktadır. Bu oran ketokonazolde %17'lere ulaşmış durumdadır. Ekonazolde ise %80 oranında orta derecede direnç görülmekte ve yakın bir gelecekte yüksek düzeyde direnç problemi ile karşılaşılacağı sinyallerini vermektedir.

Sonuç olarak hastanemizde vaginal akıntı örneklerinden en sık izole edilen mayalar *C. albicans* ve *C. glabrata*'dır. Mikotik vaginit tedavisinde kullanılan nistatin, mikonazol, ekonazol, ketokonazol gibi ilaçlara karşı giderek artan oranlarda direnç geliştiği bilinmektedir. Bu nedenle *C. albicans* dışı mayalarda ilaçlara karşı önemli ölçüde duyarlılık farkları bulunduğu göz önüne alındığında, her izolasyonda tür tayini yapılmasının ve mümkünse antifungal duyarlılığa bakılmasının tedavinin başarısını büyük oranda etkileyeceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Rein MF. Vulvovaginitis and cervicitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1074
2. Sürücüoğlu S, Karcı L, Türker M, Ünal Z, Kıpıcı A. Kontrasepsiyon yöntemleri ile vajinanın maya kolonizasyonu arasındaki ilişki. *İnfeksiyon Dergisi* 1997; 11(1):71-4
3. Abu-Elteen KH, Abdul Malek AM, Abdul Wahid NA. Prevalence and susceptibility of vaginal yeast isolates in Jordan. *Mycoses* 1997; 40(5-6):179-85
4. Elliot KA. Managing patients with vulvovaginal candidiasis. *Nurse Pract* 1998; 23(3):44-6
5. Katırcıoğlu İ, Tosun I, Uyanık E, Bozkaya H, Bingöl R. Vaginal akıntı örneklerinde saptanan mayaların tiplendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 1994; 8:135-8
6. Kaya D, Kiraz N. Vajinal akıntı örneklerinden izole edilen maya ve bakterilerin dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1994; 24:91-5
7. Chaffin WL, Lopez-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martinez JP. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62(1):130-80