

Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastaların İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Trichosporon beigeli* Suşları: Beş Olgu Nedeniyle

Meltem Uzun¹, Çiğdem Bal¹, Nuri Kiraz², Ali Emin Aydın³, Gülşen Aktan¹, Özdem Anğ¹

Özet: 1 Ocak-1 Temmuz 1995 tarihleri arasında, böbrek transplantasyonu yapılan hastalara ait 350 idrar örneği mikolojik açıdan da değerlendirilmiş, beş olgunun idrar örneklerinden *Trichosporon beigeli* izole edilmiştir. Bu suşların mikrodilüsyon yöntemi ile amfoterisin B, mikonazol, ketokonazol ve itraconazole duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu çalışma ile az sayıda bildirimine rastladığımız ve immün baskılı hastalarda sıklıkla ölümcül seyreden klinik tablolara neden olan, *Trichosporon beigeli*'nin önemi gündeme getirilmiş, MİK ve MFK değerleri arasındaki farklılığa dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Trichosporon beigeli*, amfoterisin B, mikonazol, ketokonazol, itraconazol.

Summary: *Trichosporon beigeli* strains isolated from urine samples of renal transplant recipients. A report of five cases. The cultures of routine urinary samples between January 1st-July 1st, 1995 of renal transplant recipients were also evaluated from a mycological point of view, and *Trichosporon beigeli* strains were isolated from five of 350 specimens. The susceptibility of these five isolates to amphotericine B, miconazole, ketoconazole and itraconazole were tested by microdilution method. In this report, the aim is to underline the importance of *T. beigeli* since there are very few reports on pathogenicity of this microorganism which may cause fatal disease in immunosuppressed patients whose MIC-MFC values may show noticeable discrepancies.

Key Words: *Trichosporon beigeli*, amphotericine B, miconazole, ketoconazole, itraconazole.

Giriş

Ak piedra etkeni olarak bilinen *Trichosporon beigeli*, immun sistemi baskılanmış hastalarda derin lokalize veya sistemik infeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu mikroorganizma ile oluşan infeksiyonlara genel olarak trikosporoz denmektedir. Lösemili hastalar başta olmak üzere multipl myelom, aplastik anemi, lenfoma, solid tümörü olanlarda, transplant alıcısı ve AIDS'li hastalarda trikosporoz görülebilmektedir. *T. beigeli*'nin sistemik infeksiyonları etkenin böbrekler, akciğerler, deri ve mukozal yüzeylerden invazyonu sonucu gelişmektedir (1-4).

Bu çalışmada, bildirimine az rastladığımız, böbrek transplantasyonu yapılan hastaların idrar örneklerinden izole edilen, sistemik infeksiyonlar oluşturduğunda sıklıkla ölümcül klinik tablolara neden olan beş *T. beigeli* suşunun antifungallere duyarlılıkları araştırılmıştır.

Yöntemler

Hasta Grubu: Böbrek transplantasyonu yapılan ve siklosporin ile birlikte ikili antibiyotik tedavisi alan hastaların rutin idrar örneklerinden $\geq 10^6$ cfu/ml ve en az iki kez *T. beigeli* üretilen olgular hasta grubunu oluşturmuştur.

Mikolojik İncelemeler: 1 Ocak-1 Temmuz 1995 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılan hastalara ait 350 idrar örneği mikolojik açıdan değerlendirilmiştir. Sabouraud dekstroz agar da üreyen maya benzeri kolonilerin mısır unlu Tween 80 agara çizgi ekimleri yapıp üzerleri lamel ile kapatılmıştır. 25°C'de 72 saatlik inkübasyondan sonra mikroskopik incelemede artrospor, blastospor, hif ve psödohif oluşturan mayalara tür tanısı amacıyla asimilasyon ve fermentasyon deneyleri uygulanmış, üreaz enzim aktivitesi ve sikloheksimid direnci araştırılmıştır (2,3).

Antifungal Duyarlılık Deneyleri: *T. beigeli* suşlarının antifun-

gallere duyarlılıklarının belirlenmesinde NCCLS'in önerdiği standard yöntem kullanılmıştır (5). Deney koşullarının uygunluğunu kontrol etmek amacıyla *T. beigeli* KUEN 1072 suşu ile ön deneyler yapılmış ve uygun sonuçlar alındıktan sonra çalışmaya devam edilmiştir. İzole edilen beş suşun amfoterisin B, mikonazol, ketokonazol ve itraconazole duyarlılıkları araştırılmış, minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal fungal konsantrasyon (MFK) değerleri ayrı ayrı belirlenmiştir.

Sonuçlar

Asimilasyon deneyinde, glikoz pozitif, maltoz pozitif, sakaroz negatif, laktöz pozitif, galaktoz pozitif, trehaloz pozitif, rafinoz negatif, selobiyoz pozitif, melobiyoz negatif, inozitol negatif ve ksiloz pozitif etki gösteren, üreaz enzim aktivitesi pozitif ve sikloheksimid direnci pozitif bulunan; fermentasyon deneyinde ise glikoz, maltoz, laktöz ve sakarozdan asid oluşturan beş maya suşu *T. beigeli* olarak tanımlanmıştır.

Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların idrar örneklerinden izole edilen bu beş suş ve bir kontrol (*T. beigeli* KUEN 1072) suşunun amfoterisin B, mikonazol, ketokonazol ve itraconazole duyarlılıkları Tablo 1'de verilmiştir.

İrdeleme

T. beigeli (*T. cutaneum*), fungi imperfecti bölümünde, *Cryptococcaceae* ailesinde yer alan bir türdür ve *Trichosporon* cinsi içinde insanlarda inyazif hastalık oluşturan tek tür olarak bilinmektedir (6). Maya formunda olan etkenin, germ tüp deneyi negatif, üreaz enzim aktivitesi pozitif olup, artrokonidyumları, hifleri, psödohifleri ve az sayıda da blastosporları bulunmaktadır. Morfolojik tanımlamada *Candida*'larla, serolojik tanımlamada ise *Cryptococcus*'ların kapsül antijenleri ile çapraz reaksiyonlar ay ay açabildikleri bildirilmektedir (3,7,8).

Bu etken ilk kez 1970 yılında Watson ve Kallichurum (9) tarafından beyin apsesinde tanımlanmıştır. Sonra sporadik olgular halinde birçok bildirimde bulunulmuştur. Bu infeksiyonlar genellikle malign hastalığı olanlar ve organ transplantasyonu yapılan hastalarda gelişmektedir. Her iki durumda da nötropeni ve hücresel savunmada yetersizlik bulunmakta, genellikle hastalık fatal seyretmektedir (3,10,11).

- (1) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul
- (2) Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
- (3) İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Transplantasyon Ünitesi, Çapa-İstanbul
- (4) 5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (4-6 Eylül 1995, İstanbul)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Beş *T.beigelii* Suşunun Bazı Antifungal Maddelere Duyarlılıkları

Suş No.	İlaç*	MİK (µg/ml)	MFK (µg/ml)	Suş No.	İlaç*	MİK (µg/ml)	MFK (µg/ml)
I	A	0.97	15.6	IV	A	0.06	0.24
	M	6.25	100		M	0.78	50
	K	25	>100		K	1.56	50
	I	25	>100		I	0.18	3.2
II	A	0.12	1.95	V	A	0.48	31.25
	M	3.12	50		M	6.25	>100
	K	6.25	50		K	12.5	100
	I	0.78	50		I	6.25	>100
III	A	0.06	0.48	VI**	A	0.06	0.48
	M	0.09	3.12		M	1.95	>100
	K	0.09	0.78		K	1.95	>100
	I	0.09	6.25		I	0.24	>100

* A: amfoterisin B; M: mikonazol; K: ketokonazol; I: itraconazol; M,K,I: 100-0.09 µg/ml; A: 62.5-0.06 µg/ml

** Kontrol suş

Çalışmamızda amfoterisin B'nin *T.beigelii* suşları için MİK değerleri 0.06-0.97 µg/ml, MFK değerleri ise 0.24-31.25 µg/ml arasında bulunmuştur. Deneysel çalışmalarda amfoterisin B'nin verilmesini takiben ulaşabileceği serum konsantrasyonu yaklaşık 2 µg/ml olarak bildirilmiştir (11). Bu değer dikkate alındığında izole edilen *T.beigelii* suşlarının tamamı in vivo olarak amfoterisin B tarafından inhibe edilmiştir. Amfoterisin B, aynı ortamda iki izolata fungusid etki göstermiş, bir suş için sınır değer elde edilmiş, iki suş için ise fungusid etki belirlenmemiştir. Amfoterisin B'nin sırasıyla MİK ve MFK değerlerini Hajjeh ve Blumberg (10) 0.56, 18.47; Walsh ve arkadaşları (11) ≤0.14-0.58, 0.58->18.25; yine Walsh ve arkadaşları (12) ≤0.14-0.58, 4.62->18.5 µg/ml olarak bildirmişlerdir. Keay ve arkadaşları (13) da MİK değerini 2-4 µg/ml bulmuştur. Bu araştırmalarda bildirilen tüm MİK değerleri amfoterisin B'nin ulaşabileceği serum konsantrasyonundan daha düşük olmakla birlikte MFK değerlerinin oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir.

Mikonazolün MİK değerleri ise çalışmamızda 0.09-6.25 µg/ml, MFK değerleri 3.2->100 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda Walsh ve arkadaşları (11) MİK ve MFK değerlerini sırasıyla ≤0.6, 1.25-5 µg/ml ve Keay ve arkadaşları (13) MİK değerini ≤0.4 ve ≤3.1 µg/ml olarak bildirmişlerdir. Mikonazolün tedavi edici dozda verildiğinde ulaşabileceği serum seviyesi 7.5 µg/ml olarak kabul edilmektedir. Bu değerler dikkate alındığında mikonazol, çalışmamızda kullanılan *T.beigelii* suşlarının tamamını inhibe etmiş; ancak beş suşun sadece birinde fungusid etki gösterebilmiştir.

Çalışmamızda ketokonazolün *T.beigelii* suşları için MİK ve MFK değerleri sırasıyla 0.09-25 ile 50-100 µg/ml olarak bulunmuştur. Walsh ve arkadaşları (11) *T.beigelii* suşlarının ketokonazol için MİK ve MFK değerlerini sırasıyla 0.1-3.2 ile 3.2->12.8, Keay ve arkadaşları (13) ise MİK değerlerini 1.6-50 µg/ml olarak bildirmişlerdir. Ketokonazol insanlara tedavi edici dozda verildiğinde ulaştığı serum düzeyi 5-6 µg/ml olarak bulunmuştur. Bu değere göre izole ettiğimiz beş suşun ikisinde ketokonazolün inhibe edici etkisi olmadığı ve 4 suşa fungusid etki göstermediği belirlenmiştir.

İtraconazolün *T.beigelii* suşlarına gösterdiği MİK ve MFK değerleri sırasıyla 0.09-25 ile 3.2->100 µg/ml olarak bulunmuştur. Walsh ve arkadaşları (11) aynı konuda yaptıkları çalışmada, MİK ve MFK değerlerini sırasıyla ≤0.018-0.3 ile 1.25-10 µg/ml, Keay ve arkadaşları (13) ise MİK değerini 0.8-6.3 µg/ml olarak elde et-

mişlerdir. İtraconazolün alınımını takiben ulaştığı serum seviyesi 0.1-0.2 µg/ml olarak bildirilmiştir. Bu durumda çalışmamızda kullanılan beş *T.beigelii* suşunun ikisinin itraconazol tarafından inhibe edildiği ve suşların tümüne bu antifungalın fungusid etkisinin olamayacağı belirlenmiştir.

Derin lokalize veya sistemik *Trichosporon* infeksiyonları, yaygın olmamakta birlikte, giderek sayıları artan fırsatçı infeksiyonlardandır. Bu infeksiyonların erken tanısı güç, etkeni tedaviye dirençli ve mortalitesi yüksektir. Bu çalışmada bağışıklığı baskılanmış hastalarda ölümcül seyreden *T.beigelii* suşlarına dikkat çekilmiş ve tedavi yaklaşımlarına fikir vermesi bakımından antifungal duyarlılıkları sunulmuştur. Bu suşlara karşı elde edilen MİK değerleri antifungallerin ulaşabileceği serum seviyelerinin altında olmamakla birlikte, MFK değerleri genellikle serum seviyelerinin üzerindedir. Bu durum tedavi yaklaşımlarında antifungal duyarlılık testlerinin ve MİK-MFK değerleri arasındaki farklılık nedeni ile bu gibi riskli hastaların tedavisinde her iki değer de göz önünde bulundurulmasının önemini, yeni antifungallerin bulunması veya kombiné ilaç tedavisi gibi araştırmalara yönelmenin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

- Haupt HM, Merz WG, Beschoner WE, Vaughan WP, Saral R. Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. *J Infect Dis* 1983; 147: 199-203
- Kwon-chung KJ, Bennett JE. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 774
- Richardson MD, Warnock DW. *Fungal infection: diagnosis and management*. London: Blackwell, 1993: 190
- Burnie JP. Development in the serological diagnosis of opportunistic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (Suppl A): 23-33
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for yeast. Proposed standard document M27-P. NCCLS: Villanova, Pa, 1992
- Dörlemann A, Listemann H, Iglaier F. Invasive *Trichosporon beigelii* infection in immunosuppressed rats. *Mycoses* 1994; 37: 109-16
- McManus EJ, Bozdech MJ, Jones JM. Role of latex agglutination test for cryptococcal antigen in diagnosing disseminated infections with *Trichosporon beigelii*. *J Infect Dis* 1985; 151: 1167-9
- McManus EJ, Jones JM. Detection of a *Trichosporon beigelii* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide in serum from a patient with disseminated *Trichosporon* infection. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 681-5
- Watson KC, Kallichurum S. Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. *J Med Microbiol* 1970; 3: 191-3
- Hajjeh RAS, Blumberg HM. Bloodstream infection due to *Trichosporon beigelii* in a burn patient: case report and review of therapy. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 913-6
- Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, et al. *Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1616-22
- Walsh TJ, Lee JW, Mecher GP, et al. Experimental *Trichosporon* infection in persistently granulocytopenic rabbits: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of an emerging opportunistic mycosis. *J Infect Dis* 1992; 161: 121-33
- Keay S, Denning DW, Stevens DA. Endocarditis due to *Trichosporon beigelii*: in vitro susceptibility of isolates and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 383-6

DÜZELTME

Klimik Dergisi 1994; 7: 120-2'de yayımlanan "Ağaççidan A. Atipik pnömoni etkeni *Chlamydia* cinsinden mikroorganizmaların laboratuvar tanısı" başlıklı makalede Tablo 1'de "8" olarak gösterilen *C.psittaci*'nin serovar sayısı "9" olacaktır.