

Kan Kültürlerinde Tespit Edilen *Candida* İzolatlarının Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Duygu Beder ©
Fatma Esenkaya Taşbent ©
Metin Doğan ©

Distribution and Antifungal Sensitivity of Candida Isolates Detected in Blood Cultures

Öz

Candidemi mortalite ile sonuçlanabilen ciddi bir klinik tablodur. Bu tablo özellikle yoğun bakım hastalarında sık görülmektedir. Bu retrospektif çalışmada, kan kültürlerinden izole edilmiş Candida suşlarının tanımlanması ve antifungal duyarlılık paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla izole edilen Candida türleri identifiye edilmiş; amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol, mikafungin ve vorikonazole duyarlılıkları araştırılmıştır. Ocak 2014-Aralık 2018 tarihlerinde kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarına Gram boyama ve germ tüp testi uygulanmış, Candida türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılığının tespitinde VITEK 2 otomatize sistem kullanılmıştır. Candida spp. en sık yoğun bakım ünitelerinde (n=157, % 64,9) saptanmış, bunu dahili servisler (n=64, % 26,5) ve cerrahi servisler (n=21, % 8,6) izlemiştir. En sık izole edilen türler Candida albicans (100/242, % 41,3) ve Candida parapsilosis'tir (92/242, % 38). Özellikle yoğun bakım hastalarında, Candida türlerinin hızla tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının tespit edilmesi, tedavi planlaması için önemlidir. Bölgesel direnç durumunu yansıtan verilerin belli aralarla toplanmasının tedavi yaklaşımları açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: antifungal duyarlılık, *Candida*, kan kültürü, kandidemi

ABSTRACT

Candidemia is a serious clinical condition that can result in mortality. This condition is particularly common in intensive care patients. This retrospective study aimed to identify Candida strains isolated from blood cultures and to determine antifungal susceptibility patterns. For this purpose, isolated Candida species were identified and, their susceptibility to amphotericin B, caspofungin, flucytosine, fluconazole, micafungin and voriconazole were investigated. VITEK 2 automated system was used to identify and detect antifungal susceptibility of Candida species that were subjected to Gram staining and germ tube tests on Candida species detected from blood cultures sent to our laboratory between January 2014 and December 2018. Candida spp. isolation rate was found most frequently (n=157; 64.9 %) in intensive care units; followed by internal clinics (n=64; 26.5 %) and surgical clinics (n=21; 8.6 %). The most frequently isolated species among these Candida isolates are Candida albicans (100/242; 41.3 %) and Candida parapsilosis (92/242; 38 %). Especially in intensive care patients, rapid identification of Candida species and determination of their antifungal susceptibilities are important for planning treatment. It is thought that collecting data reflecting regional resistance status at certain intervals will be guiding in terms of treatment approaches.

Keywords: antifungal susceptibility, blood culture, *Candida*, candidemia

Received/Geliş: 03.06.2020
Accepted/Kabul: 07.09.2020
Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

Atf/Cite as: Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinde tespit edilen *Candida* izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2020;34(3):77-85.

Fatma Esenkaya Taşbent
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Konya - Türkiye
✉ fesentas@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-4190-5095

D. Beder 0000-0001-5647-8458
M. Doğan 0000-0003-3471-4768
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Konya - Türkiye



GİRİŞ

Candida türleri deri, mukoza, gastrointestinal sistem ve vajende normal flora elemanı olmakla birlikte aynı zamanda önemli fırsatçı enfeksiyon etkenlerindedir. Geçmişte genellikle immünsupresif tedavi alan hastalarda görülen *Candida*'lar, günümüzde farklı hasta gruplarında giderek artan oranlarda bildirilmektedir^(16,20,22). *Candida*, özellikle yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda önemli bir enfeksiyon etkenidir. Kan kültürlerinde tespit edilen en sık kandidemi etkeni *Candida albicans* olmasına rağmen, albicans-dışı *Candida*'ların sıklığı da her geçen gün artmaktadır^(1,33,36).

Candida enfeksiyonuna yol açan en sık risk faktörleri hastanın antibiyotik kullanma hikayesi, kan transfüzyonu yapılması, total parenteral beslenme ve üretral kateter varlığı olarak belirtilmektedir⁽⁴²⁾. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu görülme olasılığını artıran diğer faktörler ise solunum yollarına uygulanan tedavi ve hastanın kolonizasyon durumudur⁽¹⁾. Hastalara uygulanan invaziv girişimlere bağlı olarak fırsatçı mantar enfeksiyonları artmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda tedavide kullanılan antifungalaların direnç durumunda da önemli değişiklikler meydana gelmiştir⁽⁶⁾.

Flukonazol, triazol grubuna ait, etkili, maliyeti düşük bir antifungal ajan olup, maya kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılmaktadır. *Candida krusei* flukonazole intrinsik dirençlidir ve flukonazolün *Candida glabrata*'ya karşı etkisi ise oldukça sınırlıdır⁽⁴⁰⁾. Vorikonazol flukonazolden türetilen triazol grubu bir antifungal olup, sentetik yapıdadır ve geniş spektrum göstermektedir. Flukonazolün etkisinin sınırlı olduğu *C.krusei* ve *C.glabrata* türleri başta olmak üzere diğer *Candida* türlerine de etkilidir⁽³⁷⁾.

Flusitozinin klinik kullanımı toksisitesi yüksek bir antifungal olması nedeniyle oldukça sınırlıdır⁽³⁴⁾. Ekinokandinler kaspofungin, anidulafungin ve mikafunginden oluşan bir antifungal grubu olup, 1,3- β -D-glukan sentez inhibisyonu ile etki etmektedirler⁽³⁹⁾. Bu glikol polimerleri memeli hücrelerinde görülmediğinden tedavi uygulanan hastalarda önemli bir

hücre toksisiteye neden olmazlar⁽²⁴⁾. Ekinokandinler, son geliştirilen antifungal ilaçlardan olup, flukonazol dirençli suşlar ve *Aspergillus* türüne karşı bir miktar aktivite de dahil olmak üzere *Candida* türlerine karşı geniş spektrumda etki göstermektedirler⁽²⁵⁾.

Hekimlerin hastane enfeksiyonlarını engelleme-leri ve etkin bir tedavi uygulamaları için; sık görülen bu mikroorganizmaların direnç paternlerini ve zaman içindeki değişimlerini bilmeleri gerekir^(12,36). Hastanelerde izole edilen *Candida* suşlarında antifungal direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik tedavi planlamasına katkı sağlayacaktır^(12,44). Bu çalışmanın temel amacı enfeksiyon etkeni olan *Candida* türlerinin hastanemizdeki dağılımını tespit etmek ve hastane enfeksiyonlarının engellenmesine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2014-2018 tarihleri arasındaki beş yıllık süreçte üçüncü basamak bir üniversite hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinde tespit edilen 242 *Candida* izolatı araştırılmıştır. Retrospektif gerçekleştirilen bu çalışma, mikrobiyoloji laboratuvarının hastane kayıtları temel alınarak yapılmıştır. Aynı suş 18 hastadan iki kez, 7 hastadan üç kez, 3 hastadan ise 4 kez izole edilmiştir ancak bu hastaların ilk izolatı sonrası tekrarlayan suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Kan örnekleri otomatize kan kültür sistemi vasatlarına (BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC 9120, ABD) ekilip inkübe edilmiştir. Pediatrik popülasyon için BACTEC Peds Plus ve erişkin hasta grubu için BACTEC Plus aerobik besiyeri şişeleri kullanılmıştır. Bu besiyeri şişeleri 5-7 gün süreyle cihazda izlenmiş ve süre içerisinde pozitif sinyal veren kan kültürü örneklerinden Gram boyama yapılarak değerlendirilmiştir. Gram boyamada maya morfolojisinde görünen örnekler, Sabouraud dekstroz agar (SDA) ve % 5 koyun kanlı agara ekim yapılarak 37°C'de iki gün inkübe edilmiştir. Besiyerlerine yapılan ekimler ertesi gün değerlendirilmiş ve üreme olan örneklerden yeniden Gram boyama

yapılmıştır. Gram boyama ile maya oldukları belirlenen mikroorganizmalara geleneksel mikolojik fenotipik yöntemlerden biri olan germ tüp testi yapılmıştır. SDA ve kanlı agar besiyerinde üreyen maya izolatları, VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Fransa) kullanılarak identifiye edilmiş ve antifungal duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu amaçla identifikasyon kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YS08) kullanılmıştır. Böylece *Candida* izolatlarının amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol, mikafungin ve vorikonazole karşı duyarlılıkları belirlenmiştir.

Bu duyarlılık yorumlamaları *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* olarak tanımlanan beş tür için yapılmıştır. Sonuçlar Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirilmiştir. *Candida* izolatlarının amfoterisin B ve flusitozine karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde CLSI M27-S3'te belirtilen sınır değerler kullanılırken; mikafungin, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılığın belirlenmesinde CLSI M27-S4'te belirtilen türe özgü sınır değerler kullanılmıştır^(7,32). Kullanılan antifungaller için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri; amfoterisin-B için $\leq 0,25$ µg/mL, kaspofungin için $\leq 0,25$ µg/mL, flukonazol için ≤ 1 µg/mL, flusitozin için ≤ 1 µg/mL, mikafungin için $\leq 0,06$ µg/ mL ve vorikonazol için $\leq 0,12$ µg/mL'dir.

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (22.11.2019/2170).

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında izole edilen 242 *Candida* suşu dahil edilmiştir. Suşların izole edildiği olguların 109'u (% 45) kadın, 133'ü (% 56) erkektir. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında, 63'ü (% 26) çocuk, 179'u (% 74) ise erişkin hastalardan oluşmaktadır. İzole edilen farklı *Candida* türlerinin servislere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Sekiz olguda iki farklı *Candida* türü (5 olguda *C. albicans* ve *C. parapsilosis*, bir olguda *Candida lusitanae* ve *C. parapsilosis*, bir olguda *C. albicans* ve *Candida dubliniensis*, bir olguda *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*), bir olguda üç farklı *Candida* türü (*C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*) tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan *Candida* türlerinin % 64,9'u yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiş olup, yoğun bakım ünitelerinde *C. parapsilosis*'in *C. albicans*'tan daha sık izole edilmesi dikkati çekicidir (Tablo 1).

Çalışmada *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatlarını içeren 221 suş için antifungal duyarlılık araştırılmış ve sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çalışmada izole edilen tüm *Candida* türlerinin % 78'i 18 yaş ve üzeri erişkin hastalara ait iken, % 22'sini 18 yaş altı hastalar oluşturmaktadır. İzole edilen türlerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan

Tablo 1. İzole edilen *Candida* türlerinin klinik bölümlere göre dağılımı [n (%)].

	Yoğun Bakım Üniteleri	Dahili Servisler	Cerrahi Servisler
<i>C. albicans</i>	58 (24)	30 (12,4)	12 (5)
<i>C. parapsilosis</i>	72 (29,8)	16 (6,6)	4 (1,6)
<i>C. tropicalis</i>	10 (4,1)	6 (2,5)	-
<i>C. glabrata</i>	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (1,6)
<i>C. krusei</i>	3 (1,2)	2 (0,8)	-
* Diğer	12 (4,9)	8 (3,3)	1 (0,4)
Toplam	157 (64,9)	64 (26,4)	21 (8,6)

**C. kefyr*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*

Tablo 2. İzole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları [n (%)].

Antifungal	<i>C.albicans</i>			<i>C.parapsilosis</i>			<i>C.tropicalis</i>			<i>C.glabrata</i>			<i>C.krusei</i>		
	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R
Amfoterisin B	92 (92)	3 (3)	5 (5)	89 (96,7)	2 (2,1)	1 (1,1)	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	4 (80)	1 (20)	-
Kaspofungin	96 (96)	1 (1)	3 (3)	92 (100)	-	-	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	4 (80)	1 (20)	-
Flusitozin	99 (99)	-	1 (1)	92 (100)	-	-	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	1 (20)	4 (80)	-
Flukonazol**	87 (87)	4 (4)	9 (9)	86 (93,5)	1 (1,1)	5 (5,4)	15 (93,8)	1 (6,2)	-	-	8 (100)	-	-	-	5 (100)
Mikafungin	97 (97)	-	3 (3)	91 (99)	1 (1,1)	-	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	5 (100)	-	-
Vorikonazol	93 (93)	-	7 (7)	89 (96,7)	2 (2,1)	1 (1,1)	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	5 (100)	-	-

*S: Duyarlı, R: Dirençli, DBD: Doza Bağlı Duyarlı, **C.krusei flukonazole doğal dirençli

Tablo 3. İzole edilen *Candida* türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı [n (%)].

	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	*Diğer	Toplam
0-18 yaş	17 (32)	18 (34)	4 (7,6)	1 (1,9)	3 (5,7)	10 (18,8)	53 (22)
18 yaş ve üzeri	83 (44)	74 (39,1)	12 (6,4)	7 (3,7)	2 (1)	11 (5,8)	189 (78)

**C.kefyr*, *C.spherica*, *C.dubliniensis*, *C.lusitanae*, *C.famata*, *C.guilliermondii*, *C.haemulonii*, *C.inconspicua*, *C.lipolytica*, *C.pelliculosa*

kandidemilerde, mortalite oranları % 20-30 arasında değişmektedir. Fırsatçı mikozlar, aynı zamanda hastanede yatış süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına neden olmaktadır^(8,43). İnsanlarda görülen *Candida* enfeksiyonlarının % 95'inden fazlasında etken olarak beş tür tespit edilmiştir. Bunlar *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.krusei*'dir^(13,38).

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde intravasküler kateter, endotrakeal entübasyon ve yoğun antibiyotik uygulamalarının kandidemiye neden olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir^(12,45). Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılan bir çalışmada kandidemi olgularının % 34'ünü yoğun bakım servislerinde yatan hastaların oluşturduğu bildirilmiştir⁽²²⁾. Erdem ve ark.'ları yaptıkları çalışmada invaziv *Candida* enfeksiyonu görülen hastaların % 87,3'nün yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar olduğunu tespit etmişlerdir⁽¹²⁾. Yine bir başka çalışmada kandidemi olgularının % 78'inin yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda görüldüğü vurgulanmıştır⁽⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise kandidemi olgularının % 64,9'u yoğun bakım servislerinde yatan hastalardır. *Candida* enfeksiyonunun yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görülme sıklığının daha fazla oluşunun, yatış süresinin uzama-

sına paralel olarak artan invaziv işlemler nedeniyle doğal savunma sisteminin kırılmasına ve enfeksiyon oluşumuna zemin hazırlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Görülen bu yüksek oranlar yoğun bakım servislerinde yatan hasta grubunun kandidemi oluşma riski açısından yakın takip edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda intravasküler kateter, hiperalimentation sıvıları ve prostetik materyaller ile bulaştığı bilinen *C.parapsilosis*'in yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda en sık tespit edilen *Candida* türü olduğu ve albicans-dışı *Candidalar* arasında ise en sık saptanan tür olduğu görülmektedir. *C.parapsilosis* el florasında yer almaktadır ve biyofilm oluşturarak tıbbi aletlere kolayca tutunabilmektedir. Bu nedenle albicans-dışı *Candida* türleri arasında en fazla nozokomiyal enfeksiyona yol açan tür olduğu bildirilmektedir⁽²⁸⁾. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde *C.parapsilosis*'in, *C.albicans*'dan daha sık tespit edilmesi ile ilgili olarak; hastaların hastane içindeki transferleri, hastalar ve sağlık personelinin yol açtığı çapraz bulaşlar sonucu suşların hastane içerisinde kolayca yayıldığı ve buna bağlı olarak uzun süre varlığını sürdürdüğü tespit edilmiştir.

Candida türlerinin görülme sıklıkları ile ilgili ola-

rak, farklı coğrafik bölgelere ve ülkelere göre farklı oranlar bildirilmektedir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda, *C.albicans*'ın kan kültürlerinde en sık tespit edilen *Candida* türü olduğu ifade edilmekte, bazı çalışmalarda ise ilk sırayı *C.parapsilosis* almaktadır^(26,41). *Candida*'larla ilgili dünya geneli verileri analiz eden bir çalışmada en sık tespit edilen *Candida* türü Orta ve Kuzey Avrupa ve ABD'de *C.albicans*; Güney Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da albicans-dışı *Candidalar* olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Ülkemizden bildirilmiş kandidemi olgularında ise genellikle *C.albicans* birinci sırada, *C.parapsilosis* ise ikinci sırada bulunmuştur^(8,13).

Kan kültürlerinden yapılan bir çalışmada izole edilen 97 *Candida* suşunun % 68'i *C.albicans*, kalan % 32'lik kısmının ise başta *C.parapsilosis* (% 14.5) olmak üzere albicans-dışı *Candida* olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Grandesso ve ark.⁽¹⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri *Candida* türlerinin % 48'nin *C.albicans*, % 23'nün *C.parapsilosis* olduğunu rapor etmişlerdir. Güney Kore'de yapılan bir başka çalışmada⁽¹⁹⁾ *C.albicans* % 38, *C.parapsilosis* % 26, *C.tropicalis* % 20 olarak bulunmuştur. Öztürk ve ark.⁽³⁰⁾ kan kültürlerinde *C.albicans*'ı % 53, *C.parapsilosis*'i % 30, *C.tropicalis*'i % 5,5 sıklıkta izole etmişlerdir. Şahiner ve ark.⁽³⁶⁾ yaptıkları çalışmada ise *Candida*'nın etken olduğu hastane enfeksiyonlarında, *C.parapsilosis* % 38,5, *C.tropicalis* % 30,8 ve *C.albicans* % 26,9 sıklıkta izole edilmiştir. Söz konusu çalışmada irdelenen suşların hastane enfeksiyonu etkeni olması ve bu suşlar arasında *C.albicans*'ın üçüncü sırada olup en sık izole edilen iki türün albicans-dışı *Candida* olması dikkat çekicidir. Günümüzde özellikle immünsüprese hastalardan izole edilen suşlarda, albicans-dışı *Candida* türlerinde artış görüldüğü birçok merkezden bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Albicans-dışı *Candida* türlerinin dağılımında birtakım farklılıklar göze çarpmaktadır. Bazı araştırmacılar *C.albicans*'dan sonra ikinci sırada *C.glabrata*'nın olduğunu vurgularken, bazıları ise *C.parapsilosis*'in en sık tespit edilen albicans dışı *Candida* türü olduğunu ifade etmektedirler^(12,21). Erdem ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada albicans dışı en

sık saptanan *Candida* türü *C.glabrata* iken, *C.parapsilosis* *Candida* türleri arasında dördüncü sıklıkta bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tüm örnekler baz alındığında birbirine oransal olarak yakın olmakla birlikte en sık *C.albicans*, ikinci sırada *C.parapsilosis* tespit edilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ise en sık etken *C.parapsilosis* iken, *C.albicans* ikinci sıklıktaki etken olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda tespit edilen *Candida* türleri arasında *C.pelliculosa*, *C.guilliermondii*, *C.haemulonii*, *C.inconspicua* gibi nadir görülen türler de bulunmaktadır. Nadir etkenlerden olan *Candida auris* otomatik sistemlerde birçok tür ile karıştırılabilmektedir. Genom analizleri *C.auris*'in; *C.haemulonii*, *C. duobus-haemulonii* ve *C.pseudohaemulonii* ile genetik olarak yakınlığını tespit etmiştir⁽²⁷⁾. Bu sebeple *C.auris*, genellikle biyokimyasal testlerin kullanıldığı rutin tanı laboratuvarlarında, sıklıkla *C.haemulonii* olarak yanlış raporlanabilmektedir. Bunun yanı sıra API AUX 20C, VITEK-2 YST, BD Phoenix, and MicroScan gibi biyokimyasal özellikleri temel alan ticari testlerde; *C.famata*, *C.sake*, *Rhodotorula glutinis*, *R.mucilaginosa*, *Saccharomyces*, *C.catenulata*, *C.lusitaniae*, *C.guilliermondii* ve *C.parapsilosis* gibi hatalı tanımlama sonucu verdiği bildirilmiştir. Matris aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF), *C.auris*'i diğer *Candida* türlerinden ayırt etmede güvenilirdir. Ancak, MALDI-TOF cihazlarının referans veri tabanlarının tümü bu ayrımı gerçekleştirememektedir. Ayrıca MALDI-TOF cihazı maliyeti nedeniyle birçok mikrobiyoloji laboratuvarında bulunmamaktadır⁽⁴⁾. Yine, 28s rDNA'nın D1-D2 bölgesinin veya rDNA'nın internal transkribe bölgesinin dizilimine dayanan polimeraz zincir reaksiyonu bazlı moleküler yöntemler doğru ve güvenilir sonuç verse de bu yöntemler maliyet etkin değildir ve rutin tanıda kullanılmamaktadır⁽¹⁸⁾. Nadir görülen bu türlerin sekans analizi veya önerilen MALDI TOF MS yöntemi ile tanımlanması, duyarlılıklarının belirlenmesi ve dirençli türlerin saptanması klinik olarak önem taşımaktadır. Ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan bu tanımlamalar yapılamamıştır ve

bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Antifungal duyarlılık testlerinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi, CLSI ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından belirlenmiş ve referans yöntem olarak kabul edilmiştir^(8,31). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulamada, sonuçların raporlanması 48 saati bulabilmekte ve bu süre iş akışı yönünden birtakım problemlere yol açabilmektedir. Antifungal duyarlılık testlerinde tekrarlanabilirliğinin iyi olması ve bazı çalışmalarda CLSI'nin referans yöntem olarak belirttiği sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle % 90'dan fazla uyum göstermesi nedeniyle laboratuvarımızda rutin çalışmalarda VITEK 2 Compact® otomatize sistem kullanılmaktadır⁽⁵⁾. Çalışmanın retrospektif bir çalışma olmasından dolayı, antibiyotik duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon ile doğrulanamamıştır.

Çalışmamızda sekiz olguda, iki farklı *Candida* türü, (5 olguda *C.albicans-C.parapsilosis*, 1 olguda *C.lusitaniae-C.parapsilosis*, 1 olguda *C.albicans-C.dubliniensis*, 1 olguda *C.parapsilosis-C.tropicalis*), bir olguda üç farklı *Candida* türü (*C.albicans-C.parapsilosis-C.tropicalis*) tespit edilmiştir. Bourgeois ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların % 4,6'sında iki farklı tür *Candida* izole edilmiş olup, görülen polifungal infeksiyonlarda geniş spektrumlu antifungal tedavi gerekliliğinin önemi vurgulanmaktadır^(5,13).

Günümüzde kandidemi insidansında artış görülmele birlikte *Candida* türlerinin sık kullanılan antifungal ajanlara karşı duyarlılıklarında da birtakım değişiklikler meydana gelmiş ve direnç oranlarında belirgin artış tespit edilmiştir⁽²¹⁾. Bu nedenle tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında antifungal duyarlılık profilinin belirlenmesi tedavi seçimi ve enfeksiyon kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır⁽¹³⁾. Son yıllarda *Candida* türlerinin sık rastlanan mikroorganizmalar olması, özellikle yoğun bakım servislerinde profilaktik antifungal kullanımına neden olmakta, bu durum antifungallere dirençli ya da orta derecede duyarlı suşların oluşmasına yol açmaktadır⁽⁸⁾. Fungal patojenlerin dirençli suşlarının görülme sıklığındaki bu artış, in vitro antifungal duyarlılık testlerine olan

ihtiyacın artmasına neden olmuştur⁽¹²⁾.

Literatür verilerine bakıldığında antifungal direnç oranları ile ilgili olarak farklı merkezlerden farklı oranlar bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda amfoterisin B direnci ya tespit edilmemiş ya da birkaç suş için bildirilmiştir^(2,9,29,30). Bu çalışmada otomatize sistemle beş *C.albicans* ve bir *C.parapsilosis* suşunda amfoterisin B direnci tespit edilmiştir. Ancak bu suşların direncinin sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamızla benzer olarak amfoterisin B direncini, Erdem ve ark.⁽¹²⁾ 114 *Candida* suşunun 5'inde (% 4,4) bildirirken, Savcı ve ark.⁽³⁴⁾ 28 *C.albicans* suşunun bir tanesinde (% 3,5) raporlamışlardır. Antifungal duyarlılığın sıvı mikrodilüsyonla bakıldığı yurt dışından bir çalışmada, 23 *Candida* suşundan 9'unda (% 39,1) amfoterisin B direnci bulunmuştur. Amfoterisin B direnci olan bu dokuz suşun 7'si *C.albicans*, 2'si *C.parapsilosis* izolatı olarak bildirilmiştir⁽²³⁾.

Çalışmamızda direnç oranı yüksek bulunan antifungallerden biri de flukonazol direncidir. Flukonazol direnci bu çalışmada *C.albicans* için % 9, *C.parapsilosis* için % 5,4 olarak bulunurken; *C.glabrata*'nın tüm suşları doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Yenidoğanlarda yapılan 54 olguyu içeren bir çalışmada⁽²⁾ flukonazole direnç oranı % 5,5 olarak tespit edilirken, Özbek ve ark.'nın⁽²⁹⁾ 55 *Candida* olgusunda yaptığı çalışmada % 1,8, Çiçek ve ark.'nın⁽⁹⁾ kan kültüründen izole ettikleri 1238 *Candida* olgusunda % 2,2, Erdem ve ark.'nın⁽¹²⁾ 114 *Candida* olgusunda % 7 oranında flukonazol direnci bildirilmiştir.

Ekinokandin grubu ilaçlara direnç ilk kez 2005 yılında tanımlanmış olup, referans yöntemlerle ekinokandinlerde direnç gelişimi nadirdir. Kolorimetrik mikrodilüsyon ile çalışılan bir çalışmada 102 *Candida* suşunun hiçbirinde ekinokandin direnci tespit edilmemiştir⁽¹⁰⁾. Sütçü ve ark.⁽³⁵⁾ 54 *Candida* suşunda E test ile antifungal duyarlılık çalışmışlar ve bir *C.parapsilosis* suşunda kaspofungin direnci, bir *C.lusitaniae* suşunda anidulafungin direnci bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada CLSI ve EUCAST sıvı mikrodilüsyon yöntemleri karşılaştırılmış ve *C.albicans*'ta CLSI sıvı mikrodilüsyon ile bir, EUCAST ile iki izolatta

anidulafungin direnci tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *C.parapsilosis* izolatlarının ikisinde EUCAST mikrodilüsyon ile anidulafungin direnci bulunmuştur⁽¹¹⁾. Postmortem otopsi örneklerinden yapılan bir başka çalışmada VITEK 2 otomatize sistem ile *Candida* suşlarının hepsinde mikafungin direnci tespit edilmiştir⁽⁴⁶⁾. Diğer yandan antifungal duyarlılığın sıvı mikrodilüsyonla çalışıldığı yurt dışı bir çalışmada, 23 *Candida* suşu arasında 4 (% 17,4) *C.albicans* izolatında kaspofungin direnci rapor edilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda ise *C.albicans* izolatlarının üçünde kaspofungin, üçünde mikafungin direnci bulunmuş olup, referans yöntemle doğrulanmamıştır. Araştırılan diğer antifungallerden vorikonazol direnci % 3,5, flusitozin direnci % 0,4 olarak bulunmuş olup genel olarak literatür verilerine yakındır. Direnç profilleri, alınan örnek türü ve kliniklere göre değişmektedir. Kandidemilerde ve yoğun bakımdan gelen örneklerde direnç oranlarının arttığı görülmektedir.

Bir diğer önemli husus ise direnç durumunun *C.albicans* ve albicans-dışı *Candida*'lardaki değişimidir. Çalışmamızda antifungallere direnç daha ziyade *C.albicans* suşlarında görülmüş, albicans-dışı *Candida*'larda direnç beklenenden düşük bulunmuştur. *C.parapsilosis* için ise, yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerin çoğu bu türe ait olmasına rağmen yalnız yedi *C.parapsilosis* suşunda antifungallerden en az birine direnç tespit edilirken, altı suşta da doza bağlı duyarlılık görülmüştür. Dirençli suşlar ağırlıklı olarak yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerde tespit edilmiştir.

Sonuç olarak gerek yoğun bakım ünitelerinde, gerekse diğer dahili yada cerrahi klinik birimlerde ortaya çıkan *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyeni yönlendirecek bu tip çalışmaların her merkezde ve belli periyotlar ile yapılması büyük önem taşımaktadır. *Candida* enfeksiyonlarında tür identifikasyonu ve antifungal duyarlılık testleri, tanı ve etkene uygun erken tedavinin başlatılmasında yararlı olacaktır. Her merkezin kendi tür dağılımını ve direnç durumunu tespit etmesi ve yıllar içindeki değişimini izlemesi enfeksiyon kontrolüne katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (22.11.2019/2170).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was carried out with the approval of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Medicine and Non-Medical Device Research Ethics Committee (22.11.2019/2170).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Ağca H, Cilo BD, Özmerdiven GE, Sağlam S, Ener B. *Candida* türlerini tanımlayan bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin geliştirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2015;49(1):56-65. <https://doi.org/10.5578/mb.8889>
2. Altuncu E, Bilgen H, Çerikçioğlu N, et al. Neonatal kandida enfeksiyonları ve etkenlerinin antifungal duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul. 2010;44(4):593-603.
3. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. Selçuk Tıp Derg. 2012;28(3):149-51.
4. Ayhancı T, Altındiş M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020;77(1):123-36. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.26879>
5. Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet PJ, Rispail P, Lachaud L. Antifungal susceptibility of 205 *Candida* spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and Etest methods. J Clin Microbiol. 2010;48(1):154-61. <https://doi.org/10.1128/JCM.01096-09>
6. Bozkurt-Güzel Ç, Tüysüz M, İnan N, Savage PB. Katyonik steroid antibiyotiklerden olan Csa-8, Csa-13, Csa-44, Csa-131 ve Csa-138'in, kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* suşlarına karşı antifungal etkilerinin araştırılması. ANKEM Derg. 2014;28(1): 8-13. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.008>
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational

- supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012 (Document M27-S4).
8. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2013;27(1):25-30. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.025>
 9. Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen Ş, Birinci A. *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2015;49(3):423-31. <https://doi.org/10.5578/mb.9647>
 10. Çiçek-Kolak Ç, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkileri. Klimik Derg. 2019;32(3):250-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
 11. Dalyan Cilo B, Topaç T, Agca H, Sağlam S, Efe K, Ener B. *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılığının belirlenmesinde Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) sıvı mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2018; 52(1):35-48. <https://doi.org/10.5578/mb.63991>
 12. Erdem F, Tuncer Erdem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2012;46(4):637-48.
 13. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2015;29(3):105-13.
 14. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14(11):e954-e66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
 15. Grandesso S, Sapino B, Mazzuccato S, et al. Study on in vitro susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood culture. Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. SJR. 2012;20(1):25-30.
 16. Gültekin B, Eyigör M, Tiryaki Y, Kırdar S, Aydın N. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarında antifungal duyarlılığın ve bazı virülans faktörlerinin araştırılması ve RAPD-PCR ile genotiplendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):306-17.
 17. Hazirolan G, Saribas Z, Arıkan Akdaglı S. Comparison of microdilution and disk diffusion methods for the detection of fluconazole and voriconazole susceptibility against clinical *Candida glabrata* isolates and determination of changing susceptibility with new CLSI breakpoints. Mikrobiyol Bul. 2016;50(3): 628-37. <https://doi.org/10.5578/mb.26544>
 18. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al. *Candida auris*: a review of the literature. Clin Microbiol Rev. 2018;31(1):e00029-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-17>
 19. Jung SI, Shin JH, Song JH, et al and Korean Study Group for Candidemia. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. Med Mycol. 2010;48(4):669-74. <https://doi.org/10.3109/13693780903410386>
 20. Karabıçak N, Altun HU, Karatuna O, ve ark. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında maya türlerinin tanımlanmasında sık kullanılan ticari sistemlerin değerlendirilmesi: çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):210-20. <https://doi.org/10.5578/mb.9370>
 21. Keçeli Özcan S, Mutlu B, DüNDAR D, Willke A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* spp. suşlarının antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde buyyon mikrodilüsyon ile E test yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):263-71.
 22. Koçak BY, Kuloğlu F, Çelik AD, Akata F. Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):489-503.
 23. Kooshki P, Rezaei-Matehkolaei A, Mahmoudabadi AZ. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in Khorramabad, South West of Iran. J de Mycol Med. 2018;28(2):340-4. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.010>
 24. Maede Y, Ibara S, Nagasaki H, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against fungal infections in premature infants. Pediatr Int. 2013;55(6):727-30. <https://doi.org/10.1111/ped.12157>
 25. Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. The Pediatr Infect Dis J. 2014;33(11):e291. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000434>
 26. Medrano DJA, Brilhante RSN, Cordeiro RdA, Rocha MFG, Rabenhorst SHB, Sidrim JJC. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2006;48(1):17-20. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000100004>
 27. Munoz JF, Gade L, Chow NA, et al. Genomic basis of multidrugresistance, mating, and virulence in *Candida auris* and related emerging species. bioRxiv.

- 2018;299917.
<https://doi.org/10.1101/299917>
28. Oktay E, Gülbudak H, Özgür D, Otağ F. Yoğun bakım ünitesi hastaları kan kültürlerinden izole edilen *Candida* parapsilosis suşlarının mini epidemiler bakımından araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):41-7.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.041>
29. Özbek E, Tekay F, Pirinççioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tıp Derg.* 2012;39(2):207-12.
<https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.02.0128>
30. Öztürk T, Özseven AG, Çetin ES, Selçuk K. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg.* 2013;14(1):17-22.
31. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol and Infect Dis.* 2011;69(1):45-50.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.08.013>
32. Rex JH. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard M27-A3- 3rd Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; (2008).
33. Sardi J, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida A, Giannini MM. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol.* 2013;62(1):10-24.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.045054-0>
34. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candidalar*ın tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Turk J Clin Lab.* 2017;8(3):85-90.
<https://doi.org/10.18663/tjcl.340562>
35. Sütçü M, Acar M, Genç GE, ve ark. Pediatrik invaziv kandidiyazis olgularında *Candida* türleri'nin ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars.* 2017;52(3):145-53.
36. Şahiner F, Ergünay K, Özyurt M, Ardıç N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):478-88.
37. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Kandida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Derg.* 2015;31(1):13-7.
<https://doi.org/10.5222/otd.2015.013>
38. Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, et al. Efficacy and safety of echinocandins for the treatment of invasive candidiasis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(1):42-9.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002032>
39. Wagener J, Loiko V. Recent insights into the paradoxical effect of echinocandins. *Journal of Fungi.* 2018;4(1):5.
<https://doi.org/10.3390/jof4010005>
40. Wang H, Xiao M, Chen SC-A, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net study. *JCM.* 2012;50(12):3952-9.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01130-12>
41. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn J Med Mycol.* 2007;48(1): 1-12.
<https://doi.org/10.3314/jjmm.48.1>
42. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2011;49(1):26-31.
<https://doi.org/10.3109/13693786.2010.501344>
43. Yesil E, Çelebi S, Sezgin Evim M, ve ark. Çocuklarda Mikafungin kullanımının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(1):120-34.
44. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *Candida* türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(1):137-49.
45. Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(6):510-5.
<https://doi.org/10.7883/yoken.65.510>
46. Ziyade N, Elgörmüş N, Arslan MN. Çeşitli Postmortem örneklerden izole edilen maya türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(3):147-53.