

KAN KÜLTÜRLERİNDE TESPİT EDİLEN *CANDIDA* İZOLATLARININ DAĞILIMI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ TİCARİ BİR SIVI MİKRODİLÜSYON TESTİ İLE BELİRLENMESİ

Mehmet İlker TOSUN, Özlem KIRIŞCI

M. İ. Tosun: 0000-0001-9126-1211, Ö. Kirişci: 0000-0003-4784-8183

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Öz

Candidemia özellikle yoğun bakım hastalarında daha sık görülen, mortalite ile sonuçlanabilen önemli bir klinik tablodur. Bu çalışmamızda, kan kültürlerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tanımlanması, antifungal duyarlılıklarının ve bu antifungallere ait MİK değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2022-Ocak 2024 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Kan kültürlerinden elde edilen *Candida* izolatlarının tür tanımlanmasında BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antifungallerin MİK değerlerinin belirlenmesinde MICRONAUT-AM (Bruker, ABD) sıvı mikrodilüsyon testi kullanılmıştır. İzolatların antifungal duyarlılık kategorileri EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya belirtilen tarihler arasında kan kültürlerinden izole edilen toplam 96 tane *Candida* dahil edilmiştir. En sık saptanan tür *Candida albicans* (%46.9) olmuştur. *Candidemi* olgularının büyük çoğunluğunun 65 yaş üstü hastalar (%59.3) olduğu ve %92.7'sinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastası olduğu görülmüştür. Antifungal duyarlılık testleri sonucunda bütün izolatlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. *Candida* türleri arasında antifungallere en yüksek duyarlılık oranları *Candida parapsilosis*'te görülmüştür. En düşük MİK değerleri mikafunginde ve en yüksek MİK değerleri flukonazolde tespit edilmiştir. Kan kültüründe *Candida* üremesi YBÜ hastaları ve ileri yaş hastalarda belirgin bir şekilde daha sık görülmüştür. Özellikle YBÜ hastaları ve ileri yaş grubundaki hastalar *candidemi* yönünden daha dikkatli takip edilmelidir. İzole edilen *Candida*'ların antifungal duyarlılıklarının tür düzeyinde farklılık gösterdiği görülmüştür. *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması ve yapılan antifungal duyarlılık çalışmaları, ampirik ve terapötik tedavi süreçlerinin doğru ve etkili yönetilmesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antifungal duyarlılık, *Candida*, Kan kültürü, *Candidemi*

ABSTRACT

Distribution of *Candida* Isolates Detected in Blood Cultures and Determination of Antifungal Susceptibilities by a Commercial Broth Microdilution Test

Candidemia is an important clinical condition that is more common especially in intensive care patients and can result in mortality. In this study, we aimed to identify *Candida* isolates isolated from blood cultures, determine their antifungal susceptibilities and minimum inhibitory concentration (MIC) values of these antifungals.

Blood cultures sent to Medical Microbiology Laboratory between January 2022 and January 2024 were examined retrospectively. BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, USA) automated system was used for species identification of *Candida* isolates obtained from blood cultures. MICRONAUT-AM (Bruker, USA) broth microdilution test was used to determine the MIC values of antifungals. Antifungal susceptibility categories of the isolates were evaluated according to EUCAST standards.

A total of 96 *Candida* isolated from blood cultures between the specified dates were included in the study. The most frequently detected species was *Candida albicans* (46.9%). It was observed that the majority of *candidemia* cases were patients over the age of 65 (59.3%) and 92.7% were intensive care unit (ICU) patients. As a result of antifungal susceptibility tests, all isolates were found to be susceptible to amphotericin B. Among *Candida* species, the highest susceptibility rates to antifungals was observed in *Candida parapsilosis*. The lowest MIC values were detected in micafungin and the highest MIC values in fluconazole. *Candida* growth in blood culture was seen significantly more frequently in ICU patients and older patients. Especially ICU patients and patients in the older age group should be monitored more carefully for *candidemia*.

İletişim adresi: Mehmet İlker Tosun, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

e-posta: ilkertosun1991@gmail.com

Received/Geliş: 22.04.2024 Accepted/Kabul: 09.07.2024 Published Online/Online Yayın: 30.08.2024

Atıf/Cite as: Tosun Mİ, Kirişci Ö. Kan kültürlerinde tespit edilen *Candida* izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının ticari bir sıvı mikrodilüsyon testi ile belirlenmesi. ANKEM Derg. 2024;38(2):53-61.

It was observed that the antifungal susceptibilities of the isolated Candida species differed at the species level. Identification of Candida at the species level and antifungal susceptibility studies are very important for the correct and effective management of empirical and therapeutic treatment processes.

Keywords: Antifungal susceptibility, Blood culture, Candida, Candidemia

GİRİŞ

Candida türleri cilt, mukozalar, genital sistem ve gastrointestinal sistemde flora elemanı olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte konak immünitesine ait bazı sorunlarda fırsatçı enfeksiyon etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁷⁾. İmmünoşüpresif tedavi alan, organ nakli alıcısı hastalar, malignite hastaları gibi hasta gruplarının artışı, girişimsel işlemlerin daha sık yapılması ve hastaların yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış sürelerinin artması gibi faktörlere bağlı olarak *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır⁽⁸⁾.

Candida albicans, kandidemilerde karşımıza en sık çıkan etkindir. Bununla birlikte, albicans dışı *Candida* türlerinin sıklığı da artış göstermektedir⁽²⁷⁾. Bütün *Candida* enfeksiyonlarına bakıldığında büyük çoğunluğunda (yaklaşık %92-95) beş *Candida* türü saptanmaktadır. Bunlar; *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei*'dir^(3,23). Bunlara ek olarak, 2009 yılında Japonya'da tanımlandıktan sonra dünya genelinde yayılan *Candida auris* bazı merkezlerde baskın tür olarak bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Günümüzde antifungallerin profilaktik veya ampirik tedavi amaçlı uygulamaları artmıştır. Bunun sonucunda antifungal ilaçlara duyarlılık azalmış ve tedavi direnci gittikçe artan bir sorun haline almıştır. Bunun neticesinde kandidemi ve invaziv *Candida* enfeksiyonlarında morbidite ve mortalite oranları yüksek seyretmektedir^(5,24). Farklı *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık paternleri farklılık göstermektedir. Ayrıca bazı türlerin bazı antifungal ajanlara intrinsek dirençli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle *Candida* türlerine bağlı gelişen enfeksiyonlarda tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık çalışmaları yapılması; tedavinin şekillendirilmesi ve enfeksiyonun seyrinin takip edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır⁽²⁰⁾.

Bu çalışmada, Ocak 2022-Ocak 2024 tarihleri arasında çeşitli klinik birimlerden laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2022-Ocak 2024 tarihleri arasında çeşitli klinik birimlerden gelen kan kültürü sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Aynı hastadan izole edilen ve aynı antifungal direnç profiline sahip olan örneklerden sadece bir tanesi çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan steril koşullarda alınıp kan kültür şişelerine inoküle edilen kan kültürü örnekleri laboratuvarımızda BACTEC FX TOP (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü cihazında inkübe edildi. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden Gram boyama yapıldı. Şişelerden %5 koyun kanlı Columbia agar (Becton Dickinson, ABD), çikolata agar (Becton Dickinson, ABD) ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agar (Becton Dickinson, ABD) besiyerlerine ekilerek 37°C'de, 24 saat süre ile inkübe edildi. Gram boyamasında maya hücreleri görülen örnekler ayrıca Sabouraud dekstroz agara ekildi. Sabouraud dekstroz agar ve koyun kanlı agar besiyerinde üreyen maya kolonilerinin tanımlanmasında BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize tanımlama sistemi kullanıldı. Antifungal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesinde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standart sıvı mikrodilüsyon yöntemini temel alan ticari bir test olan MICRONAUT-AM Anti Fungal Agents MIC Test (Bruker, ABD) kullanıldı. İzolatların antifungal duyarlılık kategorileri EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi⁽¹⁴⁾. EUCAST rehberinde türe özgü klinik sınır değerleri belirtilmeyen izolatlarda ise sadece MİK değerleri verildi.

Bu çalışma Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (Oturum no: 2023/18 ve Karar No: 01) onayı ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2022-Ocak 2024 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 96 *Candida* izolatı dahil edilmiştir. En sık saptanan tür *C. albicans* (%46.9) olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların 47'si (%48.9) kadın ve 49'u (%51.1) erkektir. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında, dokuzu (%9.4) çocuk ve 87'si (% 90.6) erişkin hastalardan oluşmaktadır. Kandidemi olgularının büyük çoğunluğunun (%59.3) 65 yaş üstü hastalar olduğu görülmektedir. İzole edilen *Candida* türlerinin sayıları ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen *Candida* türlerinin sayıları ve yaş gruplarına göre dağılımı [n (%)]*.

<i>Candida</i> türü	0-18 yaş	19-65 yaş	>65 yaş	Toplam
<i>C. albicans</i>	5 (11.1)	18 (40.0)	22 (48.9)	45 (100)
<i>C. glabrata</i>	0	7 (24.1)	22 (75.9)	29 (100)
<i>C. parapsilosis</i>	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (58.3)	12 (100)
<i>C. kefyr</i>	1	1	2	4
<i>C. tropicalis</i>	1	1	2	4
<i>C. krusei</i>	0	0	1	1
<i>C. lusitaniae</i>	0	0	1	1
Toplam	9 (9.4)	30 (31.3)	57 (59.3)	96 (100)

* Satır yüzdesi verilmiştir. İzolat sayısı <10 olan türlerde oran verilmemiştir.

İzole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımına bakıldığında yedi hastanın (%7.3) servislerde ve 89 hastanın (%92.7) yoğun bakım ünitelerinde tedavi edildiği görülmüştür. *Candida* türlerine ayrı ayrı bakıldığında *Candida kefyr* dışındaki türler belirgin olarak YBÜ'deki hastalardan daha fazla izole edilmiş, *C. kefyr* üretmesi olan hastalar ise sayıca servis ve YBÜ'ye eşit olarak dağılmıştır. İzole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İzole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı [n (%)]*.

<i>Candida</i> türü	Servis	Yoğun Bakım Ünitesi
<i>C. albicans</i>	3 (6.7)	42 (93.3)
<i>C. glabrata</i>	0 (0.0)	29 (100.0)
<i>C. parapsilosis</i>	2 (16.7)	10 (83.3)
<i>C. kefyr</i>	2	2
<i>C. tropicalis</i>	0	4
<i>C. krusei</i>	0	1
<i>C. lusitaniae</i>	0	1
Toplam	7 (7.3)	89 (92.7)

* Satır yüzdesi verilmiştir. İzolat sayısı <10 olan türlerde oran verilmemiştir.

Candida türlerinde saptanan antifungal duyarlılık oranları Tablo 3'te gösterilmektedir. Bütün izolatlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. *Candida* türleri arasında antifungallere en yüksek duyarlılık *C. parapsilosis*'te gözlenmiştir.

Tablo 3. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları n (%)*.

<i>Candida</i> türü	APH	ANF	FCA	ITR	MIF	POS	VOR
<i>C. albicans</i> (n=45)	45 (100)	38 (84.4)	41 (91.1)	38 (84.4)	40 (88.9)	38 (84.4)	38 (84.4)
<i>C. glabrata</i> (n=29)	29 (100)	25 (86.2)	-**	-	26 (89.7)	-	-
<i>C. parapsilosis</i> (n=12)	12 (100)	12 (100)	10 (83.3)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	11 (91.7)
<i>C. tropicalis</i> (n=4)	4	4	3	3	-	2	4
<i>C. krusei</i> (n=1)	1	0	-***	-	-	-	-

APH: Amfoterisin B, ANF: Anidulafungin, FCA: Flukonazol, ITR: İtrakonazol, MIF: Mikafungin, POS: Posakonazol, VOR: Vorikonazol

*EUCAST rehberinde türe özgü klinik sınır değerleri bulunmayan *C. kefyr* ve *C. lusitanae*'da duyarlılık durumu belirtilmemiştir. İzolat sayısı <10 olan türlerde oran verilmemiştir.

** *C. glabrata* izolatlarının tümü flukonazole doza bağımlı duyarlı (I) bulunmuştur. Bu tür için flukonazolda duyarlı kategorisi bulunmamaktadır.

****C. krusei* flukonazole intrinsek dirençlidir.

MICRONAUT-AM Anti Fungal Agents MIC Test ile elde edilen antifungal MİK değerlerine ilişkin bilgiler Tablo 4'te gösterilmiştir. En düşük antifungal MİK değerleri mikafungin ve en yüksek MİK değerleri flukonazol için tespit edilmiştir.

Tablo 4. Farklı türlerde saptanan antifungal MİK değerlerinin aralığı, geometrik ortalamaları ile MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri (µg/ml)*.

Antifungal		<i>C. albicans</i> (n=45)	<i>C. glabrata</i> (n=29)	<i>C. parapsilosis</i> (n=12)	<i>C. kefyr</i> (n=4)	<i>C. tropicalis</i> (n=4)
APH	MİK aralığı	0.03-0.5	0.03-0.5	0.125-0.25	0.06-0.25	0.125-0.5
	GM	0.083	0.173	0.140	0.123	0.250
	MİK ₅₀	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25
	MİK ₉₀	0.25	0.25	0.125	0.25	0.25
ANF	MİK aralığı	0.02-8	0.016-0.125	0.03-0.5	0.016-0.06	0.016-0.06
	GM	0.017	0.024	0.220	0.025	0.031
	MİK ₅₀	0.016	0.016	0.25	0.016	0.016
	MİK ₉₀	0.5	0.03	0.5	0.016	0.016
CAS	MİK aralığı	0.016-1	0.03-8	0.016-2	0.03-0.06	0.06-0.125
	GM	0.062	0.0950	0.142	0.048	0.087
	MİK ₅₀	0.06	0.06	0.125	0.06	0.06
	MİK ₉₀	0.125	0.125	0.25	0.06	0.06
FCA	MİK aralığı	0.05-32	0.5-128	0.125-4	0.25-0.5	2-128
	GM	0.839	9.455	1.414	0.315	8.0
	MİK ₅₀	1	8	2	0.25	2
	MİK ₉₀	2	16	4	0.5	2
ITR	MİK aralığı	0.03-2	0.002-4	0.03-0.06	0.03-0.06	0.03-0.4
	GM	0.081	0.765	0.033	0.033	0.193
	MİK ₅₀	0.03	2	0.03	0.03	0.03
	MİK ₉₀	0.25	4	0.03	0.06	0.06
MIF	MİK aralığı	0.002-0.25	0.016-8	0.06-0.25	0.03-0.06	0.016-0.016
	GM	0.009	0.016	0.116	0.033	0.016
	MİK ₅₀	0.016	0.016	0.125	0.03	0.016
	MİK ₉₀	0.02	0.16	0.125	0.06	0.016
POS	MİK aralığı	0.008-8	0.016-8	0.008-0.03	0.002-0.02	0.03-8
	GM	0.026	0.515	0.010	0.010	0.206
	MİK ₅₀	0.016	0.5	0.008	0.002	0.03
	MİK ₉₀	0.25	1	0.016	0.016	0.25
VOR	MİK aralığı	0.008-8	0.016-8	0.008-2	0.008-0.016	0.03-0.125
	GM	0.021	0.177	0.024	0.010	0.061
	MİK ₅₀	0.008	0.125	0.016	0.008	0.03
	MİK ₉₀	0.125	0.25	0.03	0.016	0.06

GM: Geometrik ortalama, APH: Amfoterisin B, ANF: Anidulafungin, FCA: Flukonazol, ITR: İtrakonazol, MIF: Mikafungin, POS: Posakonazol, VOR: Vorikonazol

*Tabloda izolat sayısı 1 olan türlere yer verilmemiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda *Candida* türlerinin sebep olduğu enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Antifungal direnci ve uygun tedavinin uygun zamanda uygulanmaması gibi nedenlerle morbidite ve mortalite artışı görülmektedir⁽²⁵⁾.

Ülkemizden *Candida* enfeksiyonu olgularının yaşa göre dağılımını inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Savcı ve ark.⁽³⁰⁾ farklı klinik örneklerinden *Candida* üreyen hastaların %74'ünün erişkin hastalar olduğunu bildirmişlerdir. Çalışkan ve ark.⁽⁹⁾ kandidemi gözlenen hastaların yaş dağılımını incelediklerinde, hastaların %70'inin erişkin olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların büyük çoğunluğunun (%90.6) erişkin yaş grubunda olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların %59.3'ünün 65 yaş üstü hastalar olduğu saptanmıştır. Yaş artışı ile birlikte kronik hastalık ve malignite prevelansının artması, immün süpresif tedavilerin

daha sık uygulanması, yaşlı bireylerde bağışıklık sisteminde zayıflama gibi faktörlerden ötürü *Candida* enfeksiyonlarının sıklığının arttığı söylenebilir⁽³⁰⁾.

Literatürde *Candida* enfeksiyonlarının servislere göre dağılımı da incelenmiştir. Turan ve ark.'nın⁽³⁴⁾ çalışmasında *Candida* enfeksiyonlarının yarıdan fazlası (%52.9) YBÜ'de görülmüştür. Kılınçel ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ çalışmasında *Candida* izole edilen hastaların büyük çoğunluğunun (%86.4) YBÜ'de tedavi görmekte olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da beklenildiği üzere *Candida* izole edilen hastaların büyük çoğunluğunun (%92.7) YBÜ hastası olduğu görülmüştür. Ayrıca, *C. glabrata* izolatlarının tamamının YBÜ'de görülmesi dikkat çekmiştir. Bu duruma yoğun bakım ünitelerinde hastalar arası sağlık çalışanları kaynaklı bulaş ve kontamine olmuş girişimsel enstrümanların neden olması olasıdır⁽¹³⁾. Bu açıdan YBÜ'de hastaların invaziv kandidiyazis ve kandidemi yönünden daha yakın takip edilmesi önemlidir. *Candida* enfeksiyonlarının YBÜ'de daha sık olarak görülmesinde; üriner kateterizasyon, intravasküler kateter gibi invaziv işlemlerin daha sık yapılması, çoklu antimikrobiyal kullanımı ve uzun süre hastanede yatış gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir⁽²⁰⁾.

Candida türlerinin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanması, uygun tedavinin erken dönemde uygulanabilmesi açısından önemlidir⁽²⁶⁾. Çalışmamızda, *C. albicans* ve *C. glabrata* türlerinin baskın olduğu gözlenmiştir. Literatürde de kandidemilerde karşımıza en sık çıkan etkenler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'dir⁽²⁸⁾. Kandidemilerde enfeksiyona neden olan türlerin çeşitliliği ve dağılımı farklı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. *C. albicans* Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık saptanan tür iken, Güney Amerika ve Asya'da non-*albicans* türler daha sık olarak görülmektedir^(2,5,15). Ayrıca, *C. auris*, nozokomiyal salgınlara sebep olabilen ve birçok antifungale direnç gösterebilen yeni bir tür olarak karşımıza çıkmış ve bazı merkezlerde en sık görülen kandidemi etkeni olarak bildirilmiştir⁽³¹⁾. Merkezimizde çalışma süresi içinde *C. auris* izolatı tanımlanmamıştır.

Ülkemizden farklı çalışmalarda da enfeksiyonlarda etken olarak gözlenen *Candida* türleri irdelenmiştir. Sav ve ark.'nın⁽²⁹⁾ klinik örneklerde *Candida* türlerinin dağılımını araştırdığı çalışmalarında en sık görülen tür *C. albicans* (%65.8) iken, bunu sırayla *C. parapsilosis* (%12.3), *C. glabrata* (%12.3), *C. krusei* (%5.3) ve *C. tropicalis* (%1.8) izlemiştir. Atalay ve ark.'nın⁽¹⁾ kan kültürlerinde izole ettikleri *Candida* türlerinin dağılımını araştırdığı çalışmasında *C. albicans* (%68), *C. parapsilosis* (%14.5), *C. glabrata* (%9), *C. krusei* (%4.1) ve *C. tropicalis* (%3.1) oranlarında tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık görülen tür *C. albicans* (%46.9) olmuştur. Daha sonra sırasıyla *C. glabrata* (%30.3), *C. parapsilosis* (%12.5), *C. tropicalis* (%4.2), *C. kefyr* (%4.2) ve *C. krusei* (%1.04) görülmüştür. Benzer çalışmalara göre non-*albicans* türlerin sıralamasında farklılık görülmesinde, çalışmaların farklı coğrafi bölgelerde yapılması ve enfeksiyonların primer kaynak aldığı yerlerin farklılığı etkili olabilir^(10,35).

Günümüzde invaziv *Candida* enfeksiyonları ve kandidemi görülme sıklığının artışı, beraberinde ampirik antifungal kullanımının daha yaygın hale gelmesine yol açmıştır. Bunun bir sonucu olarak kliniklerde antifungallere direnç oranlarının yükseldiği görülmektedir⁽²²⁾. Bundan dolayı *Candida* enfeksiyonlarında etkili ve uygun bir tedavinin planlanmasında antifungal duyarlılık çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır⁽²¹⁾. Antifungal duyarlılık çalışmalarında EUCAST referans yöntem olarak sıvı dilüsyon yöntemini önermektedir⁽³²⁾. Bizim çalışmamızda *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılıklarının belirlenmesinde ticari bir sıvı mikrodilüsyon testi olan MICRONAUT-AM testi uygulanmıştır. MICRONAUT-AM testi EUCAST ilkeleri doğrultusunda geliştirilmiş bir yöntemdir ve sonuçlar EUCAST standartlarına göre değerlendirilmektedir⁽¹⁹⁾.

Yapılan çalışmaların birçoğunda *Candida* enfeksiyonlarında amfoterisin B direnci çok düşük seviyelerde tespit edilmiş veya dirence hiç rastlanmamıştır^(22,23). Bizim çalışmamızda farklı *Candida* türlerinin tamamı amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. Bu yönüyle çalışmamız diğer çalışmalar ile uyumlu niteliktedir.

Flukonazol, etki spektrumunun geniş olmasından ötürü yaygın olarak kullanılan bir antifungaldir. Ancak, bu yaygın kullanım sonucunda flukonazole karşı dirençte artış görülmektedir⁽¹³⁾. Erdem ve ark.'nın⁽¹²⁾ nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmasında toplam 114 *Candida* olgusunda flukonazol direnci %7 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda *Candida* izolatlarının tamamı değerlendirildiğinde flukonazol direnci diğer çalışmalara benzer şekilde yüksek (%8.8) bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda antifungaller arasında en yüksek MİK değerlerinin flukonazolde bulunması, flukonazole karşı direnç artışı açısından uyarıcı bir durumdur.

Vorikonazol, flukonazole dirençli bazı *Candida* türlerinin tedavisinde faydalı olan geniş spektrumlu bir antifungal ilaçtır⁽⁶⁾. Kılınçel ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarını VITEK 2 tam otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanarak araştırdıkları çalışmada tüm izolatlar için vorikonazol direnci %12 ve Bayram ve ark.'nın⁽⁴⁾ çalışmada tüm izolatlar için (ATB Fungus 3 (bioMérieux, Fransa) vorikonazol direnci %30 bulunmuştur. Çalışmamızda, vorikonazol direnci %14.7 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerin, otomatize sistemleri kullanan literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Ekinokandinlerin, azol grubu antifungallere dirençli *Candida* türleri dahil olmak üzere geniş bir kullanım yelpazesi vardır⁽⁶⁾. Bununla birlikte artan ekinokandin kullanımının, *Candida* türlerinde kaspofungin direncinde artışa neden olduğu belirtilmektedir⁽²⁾. *Candida* türleri arasında ekinokandine direnç oranları oldukça değişken olabilmektedir. Kılınçel ve ark.⁽¹⁶⁾ *Candida* izolatlarında mikafungin direncini VITEK 2 sistemi ile %19 bulmuştur. Kooshki ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmada Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) yöntemiyle 23 *Candida* izolatının %17.4'ünü kaspofungine dirençli bulmuş; ancak, önerilen şekilde mikafungin veya anidulafungin ile test ederek doğrulama yapmamışlardır. Çalışmamızda test edilen tüm izolatlar ele alındığında mikafungin direnci %9.3, anidulafungin direnci ise %13.2 olarak bulunmuştur. Ancak, referans bir antifungal duyarlılık yöntemiyle doğrulama yapılamamıştır. Çalışmamızdaki tüm izolatlarda ekinokandin grubu antifungallere karşı bulduğumuz direnç oranları yüksektir. Tespit edilen yüksek direnç oranlarının test yönteminden kaynaklanmış olabileceği gibi; hastanemizdeki ekinokandinlerin kullanım yoğunluğuna, izolatların büyük çoğunluğunun YBÜ'de tedavi gören hastalara ait olmasına, dirençli suşların klonal yayılım olasılığına ve izolat sayımızın az olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Beder ve ark.⁽⁵⁾ VITEK 2 sistemi kullanarak, *C. albicans*'ta antifungal direnç oranlarını albicans-dışı *Candida* türlerine göre daha yüksek bulmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde *C. albicans*'ta antifungallere direnç oranı albicans-dışı *Candida*'lara göre daha yüksek bulunmuştur. Ece⁽¹¹⁾ kan kültüründen izole edilen *Candida* izolatlarının tamamının amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve vorikonazole duyarlı olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde tüm izolatlar amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* izolatları amfoterisin B, azol grubu ve ekinokandinlere yüksek oranda duyarlı bulunmuştur.

Şanlı ve ark.'nın⁽³³⁾ *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılıklarını VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) sistemi ile belirledikleri çalışmada 5 yıl içinde 41 *C. tropicalis* test edilmiştir. Bu izolatlarda flukonazole %4.9, mikafungine %4.9 ve vorikonazole %2.6 direnç tespit edilmiştir. Beder ve ark.⁽⁵⁾ tarafından yapılan çalışmada test edilen 16 adet *C. tropicalis* izolatında VITEK 2 sistemiyle amfoterisin B, kaspofungin, mikafungin ve vorikonazole direnç saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen dört *C. tropicalis* izolatının tamamı amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazole, üçü flukonazole duyarlı bulunmuştur. Çalışmamız sınırlı sayıda *C. tropicalis* içermekle birlikte, ülkemizden diğer çalışmalara benzer şekilde antifungallere duyarlılığı yüksek olduğu gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda *Candida* türlerinin genel olarak amfoterisin B'ye duyarlı olduğu kabul edilmekte ve sürveyans çalışmaları %100'e yakın amfoterisin B duyarlılık oranları bildirilmektedir. Ekinokandinlerin genel antifungal spektrumları sınırlı olsa da, azol dirençli suşlar dahil olmak üzere çoğu *Candida* türüne karşı fungisidal etkilidirler. Son yıllarda sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda MİK değerlerinde yükselme gözlenmektedir. Bu durum, özellikle doğal olarak yüksek ekinokandin MİK değerlerine sahip olan *C. parapsilosis* gibi türlerde direnç oranlarının artabileceğini düşündürmekle birlikte, henüz yüksek duyarlılık oranları devam etmektedir⁽⁷⁾. Çalışmamızda en yüksek ekinokandin duyarlılık oranları *C. parapsilosis*'te tespit edilmiştir. Yine de, *C. parapsilosis*'in ekinokandin MİK değerlerinin takip edilmesi gereken bir parametre olduğu söylenebilir.

Merkezimizde 2 yıllık süre içinde kan kültürlerinde en sık izole edilen türler *C. albicans* ve *C. glabrata* olmuştur. Kan kültüründe *Candida* üremesi YBÜ hastaları ve ileri yaş hastalarda belirgin bir şekilde daha sık görülmüştür. İzole edilen *Candida* türlerinde yüksek duyarlılık oranları saptanmakla birlikte antifungal duyarlılıklarının tür düzeyinde farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Sonuçlarımızın ışığında özellikle YBÜ hastaları ve ileri yaş grubu hastaların kandidemi yönünden daha dikkatli takip edilmesi, kan kültürlerinden izole edilen *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılık durumunun test edilmesi gerekliliği tekrar vurgulanmaktadır. Bu veriler, ampirik tedavilerin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu sayede *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde uygun olmayan ve gereksiz ilaç kullanımı önlenerek antifungallere direncin ve bu ilaçlara bağlı gelişen yan etkilerin azaltılmasına katkı sağlanacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (Oturum no: 2023/18 ve Karar No: 01) tarafından onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Kahramanmaraş Sütçü İmam University Medical Research Ethics Committee (Session no: 2023/18 and Decision No: 01).

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

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

- Atalay MA. Distribution of Candida species isolated from blood cultures and in vitro susceptibilities to amphotericin B and fluconazole. *Selcuk Med Journal*. 2012;28(3):149-51.
- Aydoğan S, Samadzade R, Maçın S, Hatice T, Fındık D. Pandemi döneminde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Mantar Derg*. 2022;13(3):105-10. <https://doi.org/10.30708.mantar.1192975>
- Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS*. 2006;114(9):601-10. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_359.x
- Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, Gündüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Van Tıp Derg*. 2012;19(4): 177-81.
- Beder D, Taşbent FE, Doğan M. Kan kültürlerinde tespit edilen Candida izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2020;34(3):77-85. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.077>
- Ben-Ami R. Treatment of invasive Candidiasis: A narrative review. *J Fungi*. 2018;4(3):97. <https://doi.org/10.3390/jof4030097>
- Branco J, Miranda IM, Rodrigues AG. Candida parapsilosis virulence and antifungal resistance mechanisms: A comprehensive review of key determinants. *J Fungi*. 2023;9(1):80. <https://doi.org/10.3390/jof9010080>
- Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining incidence of Candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US Metropolitan Areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PloS one*. 2015;10(3):e0120452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120452>.
- Çalışkan E, Dede A, Güven GB. Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2013;27(1):25-30. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.025>
- Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu YE, Esen Ş, Birinci A. Candida epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):423-31.
- Ece G. Distribution of yeast-like fungi at a university hospital in Turkey. *JJM*. 2014;7(12). <https://doi.org/10.5812/jjm.13141>
- Erdem F, Tuncer EG, 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.
- 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. <https://doi.org/10.5222/ankem.2015.0105>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/AFST_BP_v10.0_200204_updatd_links_200924.pdf (Erişim tarihi: 04/04/2024)
- 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. *IJID*. 2010;14(11):e954-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>

16. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2018;48(4):256-63. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.256>
17. 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.
18. Kooshki P, Rezaei-Matehkolaei A, Mahmoudabadi AZ. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in khorrabad, south west of Iran. *JMM.* 2018;28(2). <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.010>
19. MICRONAUT antifungal susceptibility testing https://www.merlindiagnostika.de/fileadmin/mediapool/downloads/Produkte/Resistenzbestimmung/1875129_MICRONAUT-AM_03-2020_eBook.pdf (Erişim tarihi: 01/07/2024)
20. Müderris T, Yurtsever SG, Baran N, Özdemir R, Güngör S, Aksoy-Gökmen A, Kaya S. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin son beş yıldaki değişimi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2019;76(3):231-42. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.65902>
21. Özbek E, Tekay F, Pirinçcioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Med J.* 2012;39(2):207-12. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.02.0128>
22. Öztürk T, Özseven AG, Çetin ES, Selçuk K. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *KTD.* 2013;14(1):17-22. <https://doi.org/10.18229/ktd.91638>
23. Papon N, Courdavault V, Clastre M, Bennett RJ. Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. *PLoS Pathogens.* 2013;9(9):e1003550. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003550>
24. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: Prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e383-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30316-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30316-X)
25. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol.* 2010;36(1):1-53.
26. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):662-78. <https://doi.org/10.1086/313749>
27. Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: Current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol.* 2013;62(1). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.045054-0>
28. Sarıgüzel FM, Koç AN, Karagöz S. Kan kültürlerinden izole edilen maya türlerinin Vitek 2 sistemi ile tanımlanması ve antifungal duyarlılıkları. *Harran Univ Tıp Fak Derg.* 2015;12(2):261-8.
29. Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2013;70(4):175-80. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2013.37267>
30. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candidalar*ın tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Türk Clin Lab.* 2017;8(3):85-90. <https://doi.org/10.18663/tjcl.340562>
31. Sikora A, Hashmi MF, Zahra F. *Candida auris*. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563297/> (Erişim tarihi: 11/06/2024)
32. Srinivasan A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK. Overcoming antifungal resistance. *Drug Discov Today Technol.* 2014;(11):65-71. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.005>
33. Şanlı K, Kömürcü SZM, Şahin AS. Kan kültürlerinde üretilen yoğun bakım ünitesi hastalarında *Candida* epidemiyolojisi ve antifungal direnç değişiminin incelenmesi, 2015-2019. *Dicle Med J.* 2021;48(4):796-805. <https://doi.org/10.5798/dicletip.1037792>
34. Turan D, Aksaray S. Merkez mikoloji laboratuvarının bir yıllık *Candida* verileri: Hangi örnek, hangi tür, ne kadar dirençli? *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(3):493-505. <https://doi.org/10.5578/mb.20229709>
35. Tümbay E. Çev. Fırsatçı Mikozlar, "Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). *Tıbbi Mikrobiyoloji, Atlas Kitapçılık, Ankara 6. Baskı, 2010*" kitabında s.751-9.