

Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi

Evaluation of species distribution and antifungal susceptibility profiles of *Candida* isolates from hospitalized patients

Gülşen HAZIROLAN¹, Dilara YILDIRAN¹, Irmak BARAN¹, İpek MUMCUOĞLU¹, Neriman AKSU¹

ÖZET

Amaç: Ciddi ya da invazif *Candida* enfeksiyonları, başta nötropenik hastalar olmak üzere genel olarak bağışıklık sisteminin baskılandığı, "özel konak" olarak tanımlanan hasta gruplarında sıklıkla gelişmekte ve yüksek mortalite oranı ile seyretmektedir. Ancak son iki dekattır ciddi *Candida* enfeksiyonlarının yalnızca nötropenik hasta ve özel konakla ilişkili bir klinik tablo olmadığı, özellikle hastanede yatan tüm kritik hastalarda gelişebileceği bilinmektedir. Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilerek antifungal duyarlılıklarının araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntemler: Şubat 2013 - Şubat 2014 tarihleri arasında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden üreyen 187 örnek çalışmaya dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Laboratuvara gönderilen klinik örnekler, Sabouraud dekstroz agar (BD Diagnostic Systems) ve koyun kanlı agar besiyerine (BD Diagnostic Systems) mantar aranması amacıyla ekilmiştir. İzole edilen maya mantarlarına Gram boyama ve germ tüp testi uygulanmıştır. Mayaların tanımlanması ve antifungal duyarlılık testleri için Vitek 2 (Biomerieux) otomatize sistemi kullanılmıştır.

ABSTRACT

Objective: Serious or invasive *Candida* infections, often occur in immune suppressed patients like neutropenic patients and cause high mortality rates. However in the last two decades it is known that serious *Candida* infections are not a clinical condition associated with specific hosts like neutropenic patients, they can develop in any critically ill patients. In this study, we aimed to investigate types of *Candida* species isolated from clinical materials of hospitalized patients and determine their antifungal susceptibilities.

Methods: 187 specimens isolated from various specimens of hospitalized patients in Ankara Numune Training and Research Hospital between February 2013 and February 2014 were included to this study and examined retrospectively. Clinical specimens sent to our laboratory were inoculated to Sabouraud dextrose agar (BD Diagnostic Systems) and %5 sheep blood agar (BD Diagnostic Systems) for inspection of yeast species. Gram staining and germ tube tests were applied to isolated yeasts. Vitek 2 (Biomerieux) automated system was used for identification and antifungal susceptibility test of yeasts.

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Gülşen HAZIROLAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Tel : +09 312 508 44 77

E-posta / E-mail : drgulsencetin@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 01.07.2014

Kabul Tarihi / Accepted : 17.09.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2015.75010

Hazirolan G, Yildiran D, Baran I, Mumcuoğlu İ, Aksu N. Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2015; 72(1): 17-26.

Bulgular: Toplam 187 izolatin 56'sı (%29,9) *C. albicans*, 57'si (%30,4) *C. glabrata*, 20'si (%10,6) *C. tropicalis*, 12'si (%6,4) *C. parapsilosis* 11'i (%9,8) *C. krusei*, 11'i (%5,8) *C. kefyri*, sekizi (%4,2) *C. famata*, beşi (%2,6) *C. sphaerica*, üçü (%1,6) *C. dubliniensis*, biri (%0,5) *C. norvegensis*, biri (%0,5) *C. lusitaniae*, biri (%0,5) *C. guilliermondii*, biri (%0,5) *C. haemulonii* olarak tanımlanmıştır. Klinik örneklerin 107'si (%57,3) yoğun bakım servislerinden izole edilmiştir. Tüm *Candida* türlerinde flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B, flusitozin, ve kaspofungin için elde edilen duyarlılık oranları sırasıyla %92,52, %98,85, %95,97, %91,95 ve %100 olarak saptanmıştır.

Sonuç: *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının bildirilmesi, tedaviyi yönlendirmek için önem arz etmektedir. Etkin ve doğru enfeksiyon kontrol stratejileri geliştirebilmek adına, hastanelerin enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve bunların direnç paternlerini bilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Candida*, tür dağılımı, antifungal duyarlılık profili

Results: A total of 187 isolates were distributed as follows: 56 (29.9%) *C. albicans*, 57 (30.4%) *C. glabrata*, 20 (10.6%) *C. tropicalis*, 12 (6.4%) *C. parapsilosis*, 11 (5.8%) *C. krusei*, 11 (5.8%) *C. kefyri*, 8 (4.2%) *C. famata*, 5 (2.6%) *C. sphaerica*, 3 (1.6%) *C. dubliniensis*, 1 (0.5%) *C. norvegensis*, 1 (0.5%) *C. lusitaniae*, 1 (0.5%) *C. guilliermondii* and 1 (0.5%) *C. haemulonii*. 107 (57,3%) of species were isolated from ICUs. Antifungal susceptibility results for fluconazole, voriconazole, amphotericin B, flucytosine and caspofungin were 92.52%, 98.85%, 95.97%, 91.95% and %100 respectively.

Conclusion: Identification and antifungal susceptibility testing are important for management of appropriate therapy. In order to develop effective and true infection control strategies, distribution of infective agents in hospitals and antimicrobial resistance patterns should be known.

Key Words: *Candida*, species distribution, antifungal susceptibility profiles

GİRİŞ

Günümüzde tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere paralel olarak doğada bulunan mantar türleri, tıpta da giderek artan bir önem kazanmaya başlamıştır. Mantar enfeksiyonları; organ ve doku transplantasyonu, kemoterapi, kortikosteroid kullanımı, AIDS gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hasta popülasyonundaki artış ile birlikte artmaktadır. Son iki dekat içinde özellikle hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda antifungal ilaçlara dirençli ve nadir olarak enfeksiyona yol açan mantarlar, etken olarak artan sıklıkta izole edilmeye başlanmıştır (1). Mantar enfeksiyonlarında etken olarak en sık *Candida* türleri, özellikle de *C. albicans* saptanmaktadır. Son yıllarda ise *albicans* dışı *Candida* türlerinde bir artış söz konusudur. Bugün 150 den fazla *Candida*

türü bilinmektedir ve bunlardan sadece 15 tanesi enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir. Bunlar *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida kefyri*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*, *Candida dubliniensis*, *Candida pelliculosa*, *Candida lipolytica*, *Candida famata*, *Candida rugosa*, *Candida inconspicua*, *Candida norvegensis*'dir. Enfeksiyonların etkenleri değişiklik gösterse de son 20 yılda bildirilen enfeksiyonların %95'i *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* ile gerçekleşmiştir (2-5).

Candida türleri birçok bitki üzerinde, memelilerin sindirim kanalı florasında, insanın mukoza ve derisinde bulunduğundan dolayı klinik örneklerde *Candida*

türlerinin saptanması, kolonizasyon, kontaminasyon ya da gerçek hastalık etkeni olup olmadıklarının ayrımını gerektirmektedir (6, 7).

Mantarlara bağlı sistemik enfeksiyonların artışı, yeni antifungal ilaçların keşfi, epidemiyolojik incelemeler ve başarılı bir klinik sağaltıma yön verebilmesi amacı ile antifungal duyarlılık testleri ile ilgili çalışmalar da artmaktadır. Antifungal duyarlılık testleri, etken mantar türüne karşı etkili olduğu düşünülen antifungal ilaç ile tedaviye yanıt alınmadığında, alternatif ilaçların araştırılmasında, seçilen ilaca karşı o mantar türünün dirençli olduğu bilindiğinde, yeni bir antifungal ilaç kullanıldığında, *in vitro* sonuçlar ile *in vivo* yanıt arasındaki uyumun belirlenmesinde, epidemiyolojik çalışmalarda uygulanmalıdır.

Günümüzde mayaların antifungal duyarlılık testlerinde *in vitro* standardizasyonu sağlayan Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) referans yöntemleri kullanılmaktadır. Mikrodilüsyon (CLSI [M27-A3], EUCAST [E.Dis 7.1] ve disk diffüzyon (CLSI [M44-A2]) yöntemleri ile standardizasyon sağlanmıştır. CLSI M27-A3 kılavuzu mayalar için, amfoterisin B, flusitozin, ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin), flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve yeni azollerin (posakonazol, ravukonazol) antifungal duyarlılık test yöntemlerini içermektedir (8-10).

Standart yöntemleri uygulamadaki teknik zorluklar ve görsel değerlendirmenin subjektif olması gibi nedenlerle, rutin laboratuvarlarda daha kolay uygulanabilecek alternatif yöntemlere başvurulmuştur. E test, 'flow' sitometri, agar dilüsyon, ergosterol miktarı tayini, kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemler ve çeşitli otomatize sistemler alternatif yöntemler olarak kullanılmaktadır (9, 11). Vitek 2 (Biomerieux) tam otomatize ticari bir sistemdir. Vitek 2 ile maya üremesi spektrofotometrik olarak değerlendirilerek eş zamanlı tanımlama ve antifungal duyarlılık testi yapılabilir. Tanımlama mayanın çeşitli biokimyasal

özelliklerine göre yapılırken AST-YS06 kartı ile amfoterisin-B, flukonazol, vorikonazol, flusitozin ve kaspofungin *in vitro* duyarlılık profilleri saptanabilir (12).

Uygun ve etkin antifungal tedavi rejimleri için, tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması önem arz etmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, Şubat 2013 - Şubat 2014 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen kandida izolatlarının tür düzeyinde tanımlanarak, antifungal duyarlılıklarının araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2013 - Şubat 2014 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden, mantar etkeni aranması amacıyla Sabouraud dekstroz agar (BD Diagnostic Systems) ve koyun kanlı agar besiyerlerine (BD Diagnostic Systems) ekim yapılmıştır. Toplam 187 klinik örnekte 120'si (%64,1) idrar, 37'si (%19,8) kan, 10'u (%5,3) trakeal aspirat, altısı (%3,2) yara yeri, beşi (%2,7) balgam, dördü (%2,1) periton sıvısı ve üçü (%1,6) kateter ve ikisi (%1,06) abse olmak üzere maya mantarı izole edilmiştir. İzole edilen maya mantarlarına Gram boyama ve germ tüp testi uygulanmıştır. Mayaların tanımlanması ve antifungal duyarlılık testleri için Vitek 2 (Biomerieux) otomatize sistemi kullanılmıştır. Mantar tanımlanması için YST kartları ve antifungal duyarlılık için AST-YS06 kartları kullanılmıştır. Kandida izolatlarının bulanıklığı %0,45 steril NaCl ile 2.0 McFarland (1.8-2.2; DensiCheck, BioMérieux) olarak ayarlanmıştır. AST-YS06 kartları amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin için sırası ile 0,25-16, 0,25-4, 1-64, 1-64, 0,12-8 µg/mL aralıklarında ilaç dilüsyonlarını içermektedir. Sonuçlar, Amfoterisin B için: duyarlı (S), ≤1µg/mL; orta duyarlı, 2 µg/mL; dirençli (R), ≥4 µg/mL olarak, flusitozin için: S, ≤4 µg/mL; orta duyarlı, 8-16 µg/mL; R, ≥32 µg/mL olarak, Flukonazol için: S, ≤8 µg/mL; doza bağımlı duyarlı

(DBD), 16-32 µg/mL; R, ≥64 µg/mL, vorikonazol için: S, ≤1 µg/mL; DBD, 2 µg/mL; R, ≥4 µg/mL olarak, kaspofungin için ise S, ≤2 µg/mL: duyarlı değil; ≥4 µg/mL olarak değerlendirilmiştir (11). Çalışmamızda, *C. albicans* ATCC 90028 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşları kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Klinik örneklerden izole edilen suşların 56'sı (%29,9) *C. albicans*, 57'si (%30,4) *C. glabrata*, 20'si (%10,6) *C. tropicalis*, 12'si (%6,4) *C. parapsilosis*, 11'i (%5,8) *C. krusei*, 11'i (%5,8) *C. kefyr*, sekizi (%4,2) *C. famata*, beşi (%2,6) *C. sphaerica*, üçü (%1,6) *C. dubliniensis*, biri (%0,5) *C. norvegensis*, biri (%0,5) *C. lusitanae*, biri (%0,5) *C. guilliermondii* ve biri (%0,5) *C. haemulonii* olarak tanımlanmıştır. Tüm örnek gruplarında *C. albicans* en sık izole edilen tür olmuştur. Kandida türlerinin klinik örnekler göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Klinik örneklerin 107'si (%57,2) yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ), 46'sı (%24,6) dahili birimlerden, yedisi (%3,7) genel cerrahiden ve 27'si (%14,4) diğer cerrahi servislerden saptanmıştır. Kandida türlerinin izole edildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Çalışmanın gerçekleştiği bir yıllık sürede çeşitli klinik örneklerden *Candida* spp. üremesi saptanan hastalar yaş gruplarına ve cinsiyet dağılımına göre incelenmiştir. Hastaların 114'ü (%60,96) kadın, 73'ü (%39,04) erkektir. *Candida* spp. üremesi saptanan 0-20 yaş arasında sadece beş hasta bulunur iken hastaların 79'u (%42,2) 71 ve üstü yaş grubundadır. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 187 kandida izolatının 174'üne antifungal duyarlılık testi çalışılmıştır. Vitek 2 antifungal test sonuçları yapılan klinik çalışmalarda *C. famata* ve *C. sphaerica* suşları için istenilen kriterlerde çıkmadığından valide

Tablo 1. *Candida* spp. suşlarının klinik örnekler göre dağılımı

İzole Edilen Kandida Türü	ÖRNEK								TOPLAM (%)
	İdrar (%)	Kan (%)	Balgam (%)	Abse (%)	Kateter (%)	Periton (%)	Trakeal Aspirat (%)	Yara (%)	
<i>C. glabrata</i> (n= 57)	45 (78,94)	10 (17,54)	--	--	--	--	2 (3,5)	--	57 (30,48)
<i>C. albicans</i> (n= 56)	23 (41,07)	18 (32,14)	4 (7,14)	2 (3,57)	3 (5,35)	2 (3,57)	3 (5,35)	1 (1,78)	56 (29,94)
<i>C. tropicalis</i> (n= 20)	12 (60)	5 (25)	--	--	--	--	3 (15)	--	20 (10,69)
<i>C. parapsilosis</i> (n= 12)	6 (50)	3 (25)	--	--	--	--	1 (8,33)	2 (16,67)	12 (6,41)
<i>C. krusei</i> (n= 11)	10 (90,91)	--	--	--	--	--	--	1 (9,09)	11 (5,88)
<i>C. kefyr</i> (n= 11)	8 (72,72)	--	1 (9,09)	--	--	1 (9,09)	1 (9,09)	--	11 (5,88)
<i>C. famata</i> (n= 8)	6 (75)	1 (12,50)	--	--	--	--	--	1 (12,50)	8 (4,27)
<i>C. sphaerica</i> (n= 5)	4 (80)	--	--	--	--	1 (20)	--	--	5 (2,67)
<i>C. dubliniensis</i> (n= 3)	3 (100)	--	--	--	--	--	--	--	3 (1,60)
<i>C. guilliermondii</i> (n= 1)	--	--	--	--	--	--	--	1 (100)	1 (0,53)
<i>C. haemulonii</i> (n= 1)	1 (100)	--	--	--	--	--	--	--	1 (0,53)
<i>C. lusitanae</i> (n= 1)	1 (100)	--	--	--	--	--	--	--	1 (0,53)
<i>C. norvegensis</i> (n= 1)	1 (100)	--	--	--	--	--	--	--	1 (0,53)
TOPLAM (%)	120 (64,17)	37 (19,78)	5 (2,67)	2 (1,06)	3 (1,60)	4 (2,13)	10 (5,34)	6 (3,21)	187 (100)

Tablo 2. *Candida* spp. suşlarının izole edildikleri kliniklere göre dağılımı

Kandida Türü	Yoğun Bakımlar* n (%)	Genel Cerrahi n (%)	Diğer Cerrahi** n (%)	Dahili Birimler*** n (%)	TOPLAM n (%)
<i>C. glabrata</i> (n= 57)	27 (47,36)	1 (1,75)	10 (17,54)	19 (33,33)	57 (30,48)
<i>C. albicans</i> (n= 56)	39 (69,64)	3 (5,35)	5 (8,92)	9 (16,07)	56 (29,94)
<i>C. tropicalis</i> (n= 20)	17 (85)	--	1 (5)	2 (10)	20 (10,69)
<i>C. parapsilosis</i> (n= 12)	7 (58,33)	1 (8,33)	1 (8,33)	3 (25)	12 (6,41)
<i>C. kefyr</i> (n= 11)	5 (45,45)	1 (9,09)	1 (9,09)	4 (36,36)	11 (5,88)
<i>C. krusei</i> (n= 11)	3 (27,27)	--	5 (45,45)	3 (27,27)	11 (5,88)
<i>C. famata</i> (n= 8)	4 (50)	--	2 (25)	2 (25)	8 (4,27)
<i>C. sphaerica</i> (n= 5)	1 (20)	1 (20)	--	3 (60)	5 (2,67)
<i>C. dubliniensis</i> (n= 3)	3 (100)	--	--	--	3 (1,60)
<i>C. guilliermondii</i> (n= 1)	--	--	1 (100)	--	1 (0,53)
<i>C. haemulonii</i> (n= 1)	1 (100)	--	--	--	1 (0,53)
<i>C. lusitaniae</i> (n= 1)	--	--	--	1 (100)	1 (0,53)
<i>C. norvegensis</i> (n= 1)	--	--	1 (100)	--	1 (0,53)
TOPLAM (%)	107 (57,21)	7 (3,74)	27 (14,43)	46 (24,59)	187 (100)

* Yoğun Bakımlar: Acil Dahiliye YB, Anestezi YB'lar, C Blok 3. Kat YB, Cerrahi YB'lar, Koroner YB'lar, Nöroloji YB, Yanık Tedavi YB

** Diğer Cerrahi: Beyin Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kulak-Burun-Boğaz, Kalp ve Damar Cerrahi, Ortopedi, Plastik Cerrahi, Üroloji

*** Dahili Birimler: Acil Tıp Kliniği, İç Hastalıkları, Dermatoloji, Endokrinoloji ve Metabolizma, Enfeksiyon Hastalıkları, FTR, Gastroenteroloji, Hematoloji, Nefroloji, Tıbbi Onkoloji

edilmemiştir. Çalışmamızda, sekiz *C. famata* ve beş *C. sphaerica* suşu için Vitek iki antifungal test sonucu verilememiştir. Vitek iki izole edilen kandida suşlarına göre antifungal duyarlılık sonuçları Tablo 4'de verilmiştir. Tüm *Candida* türlerinde flukonazol, vorikonazol, flusitozin, amfoterisin B ve kaspofungin için elde edilen duyarlılık oranları sırasıyla %92,52, %98,85, %91,95, %95,97 ve %100 olarak saptanmıştır.

Antifungal duyarlılık testleri ile amfoterisin B'ye bir izolatta direnç (*C. kefyr*) tespit edilmiştir. Vorikonazol direnci bir izolatta (*C. glabrata*), flusitozin direnci de bir izolatta (*C. albicans*) saptanmıştır. *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarında flusitozine orta duyarlılık gözlenmiştir. *C. albicans*, *C. kefyr* ve *C. krusei* suşlarında da amfoterisin B'ye orta duyarlılık

Tablo 3. Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Yaş Aralığı	Kadın	Erkek	Toplam
0-20 yaş	3	2	5
21-40 yaş	21	5	26
41-60 yaş	20	19	39
61-70 yaş	26	12	38
71 ve üstü	44	35	79
Toplam (n%)	114 (%60,96)	73 (%39,04)	187 (%100)

gözlenmiştir. Bir periton örneğinden izole edilen *C. albicans* suşu amfoterisin B'ye dirençli, vorikonazole dirençli ve flusitozine az duyarlı bulunmuştur.

Tablo 4. İzole edilen *Candida* spp. suşlarının türe göre antifungal duyarlılık yüzdeleri

Kandida Türü	FLC n (%)	VOR n (%)	FLS n (%)	AMP-B n (%)	CAS n (%)
<i>C. glabrata</i> (n= 57)	56 (98,24)	56 (98,24)	56 (98,24)	57 (100)	57 (100)
<i>C. albicans</i> (n= 56)	56 (100)	55 (98,21)	54 (96,42)	52 (92,87)	56 (100)
<i>C. tropicalis</i> (n= 20)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
<i>C. parapsilosis</i> (n= 12)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
<i>C. kefyr</i> (n= 11)	11 (100)	11 (100)	11 (100)	9 (81,81)	11 (100)
<i>C. krusei</i> (n= 11)	-	11 (100)	8 (72,72)	10 (90,9)	11 (100)
<i>C. dubliniensis</i> (n= 3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
<i>C. guilliermondii</i> (n= 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	-
<i>C. haemulonii</i> (n= 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. lusitaniae</i> (n= 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. norvegensis</i> (n= 1)	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
TOPLAM (n= 174)	161 (92,52)	172 (98,85)	160 (91,95)	167 (95,97)	173 (100)

FLC: Flukonazol, VOR: Vorikonazol, FLS: Flusitosin, AMP-B: Amfoterisin B, CAS: Kaspofungin

TARTIŞMA

Opportunistik enfeksiyonların, özellikle de fungal enfeksiyonların sayısında artışa kanser, HIV/AIDS gibi hastalarda kullanılan tedavi rejimleri, organ transplantasyonu, yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duyan hasta sayısında çoğalma gibi çeşitli faktörler neden olmaktadır. Fungal enfeksiyon için risk faktörü taşıyan hastalarda en sık enfeksiyon etkeni olarak kandida türleri saptanmaktadır (1). Amerika'da nozokomiyal kan dolaşım enfeksiyonlarında %8-10 oranında kandida türleri saptanırken, yapılan surveyans çalışmalarında kandida enfeksiyonları 8/100.000 oranında raporlanmaktadır (1-4). Kandida enfeksiyonları tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hala yüksek mortalite oranları ile seyretmektedir (2-5). Son 20 yılda, kandidiyazis olgularından izole edilen kandida türlerinde bir değişim gözlenmektedir. albicans dışı *Candida* türlerinde *C. albicans*'a göre bir artma söz konusudur.

Çalışmamızda; çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin dağılımında en sık %30,4 oranında *C. glabrata* tespit edilirken, ikinci sırada %29,9 oranında *C. albicans* saptanmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinden bildirilen raporlarda da *C. albicans* izolasyonunda azalma ve *C. glabrata* izolasyonunda artma gözlenmektedir (13). Çalışmamızda; izole edilen kandida türlerinin %70,1'i albicans dışı *Candida* izolatlarıdır. Bu durum, tüm dünyada olduğu gibi hastanemizde de albicans dışı *Candida* türlerinin giderek daha da önem kazandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda; kandidemi etkenleri arasında tür dağılımına bakıldığında ise *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* sırası ile %48,6, %27,02, %13,5, %8,1, oranında tespit edilmiştir. Yapar ve ark. (14) yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer olarak kandidemi etkenleri arasında sırası ile *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* izolatlarını bildirirken, Çalışkan ve ark. (15), kandidemi etkenleri

arasında sırası ile %57 *C. albicans*, %14 *C. parapsilosis*, %14 *C. tropicalis* ve %10 *C. glabrata* izolatlarını bildirmişlerdir.

YBÜ'de yatış, özellikle de süre uzadıkça artan invazif girişimler nedeniyle doğal bariyerlerin kırılarak enfeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır (16). Çalışmamızda; kandida enfeksiyonlarının %57,2 (107/187)'i YBÜ'de izlenen hastalardır. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde; 156 tanesinin (%83,4) 40 yaşın üstünde ve bunların da 79 tanesinin (%42,2) 71 ve üstü yaş grubunda olduğu gözlenmiştir. Kandida enfeksiyonları, her yaş grubunda (0-87) gözlemlense de yaşla birlikte immün sistemin zayıflaması ve kronik hastalıkların sıklığının artması nedeniyle özellikle ileri yaşlarda daha sık gözlenmektedir. Yatarak tedavi gören ileri yaş hastalar kandida enfeksiyonları açısından takip edilmelidir.

Kandida enfeksiyonlarının örnekler göre dağılımı incelendiğinde; hastanemizde ilk sırada idrar örneklerinin (120/187), ikinci sırada ise kan örneklerinin (37/187) yer aldığı görülmüştür. Acar ve ark. (17), YBÜ'de saptadıkları kandida enfeksiyonlarında çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonlarını (ÜSE) ilk sıralarda bulmuşlardır (kandidemi: %42,9, ÜSE: %37,1). Çekin ve ark. (18), yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole ettikleri kandida türlerinin örnekler göre dağılımı incelendiğinde ilk sırada (102/221) idrar örnekleri, ikinci sırada kandideminin (81/120) yer aldığını saptamışlardır.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru olarak yapılması, tedaviyi yönlendirme ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir. Antifungal duyarlılık testlerinde, *in vitro* standardizasyonu sağlayan CLSI ve EUCAST referans yöntemleri kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemler ile sonuç almanın 48 saati bulabilmesi, bilgili ve deneyimli çalışan gerektirmesinden dolayı yoğun iş akışı olan laboratuvarlarda kullanımı pratik değildir. Bugün bir çok merkez hızlı ve uygulaması

daha kolay olan Etest, Vitek 2, Sensititre Yeast One gibi otomatize sistemler tercih etmektedir. Yapılan çalışmalarda ticari yöntemler ile referans yöntemler arasında iyi bir essansiyel uyum (+2 dilüsyon aralığı) ve katogerisel uyum (duyarlı, orta duyarlı ve dirençli suşlarda uyum) tespit edilmiştir (12). Çalışmamızda, kandida türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinde Vitek 2 otomatize sistemi kullanılmıştır. Kandida türlerinin antifungal duyarlılık profilleri bu sistemde, CLSI M27-S3 kılavuzunda önerilen direnç sınır değerlerine göre belirlenmiştir. Flukonazol maya enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih olan, maliyeti düşük ve etkin bir triazoldür. Flukonazol nadir izole edilen bir tür olan *C. krusei*'ye karşı etkisizken *C. glabrata*'ya karşı da sınırlı etki göstermektedir (19). Çalışmamızda, flukonazol direnci *C. krusei* ve *C. norvegensis* suşlarında saptanmıştır. Azevedo ve ark. (20), 4.625 kandida suşunda, flukonazol direncini *C. krusei*, *C. glabrata* ve *C. rugosa* suşlarında, %5,8 oranında bildirmişlerdir. Çekin ve ark. (18) ise flukonazol direncini kandida suşlarında %4,5 oranında saptamışlardır. Vorikonazol başlangıç tedavisinde flukonazol yerine kullanılabilen geniş bir etki spektrumuna sahip bir diğer triazoldür. Wang ve ark. (19) çalışmalarında, 817 *Candida* spp. izolatında vorikonazol duyarlılığını disk difüzyon yöntemi ile araştırmışlardır. *C. albicans* (%0,7), *C. glabrata* (%17,8), *C. krusei* (%11,1), *C. lipolytica* (%90) ve *C. tropicalis* (%5,7) suşlarında vorikonazol direncini bildirmişlerdir. Odds ve ark. (21) çalışmalarında da, 289 *Candida* spp. izolatu incelemişler, *C. glabrata* izolatlarında %4,5 (3/66) oranında vorikonazol direnci bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm suşlar vorikonazole duyarlı bulunurken sadece bir *C. glabrata* (%1,8) suşunda vorikonazole direnç tespit edilmiştir. Uluslararası SENTRY Antimikrobiyal Sürveys Programı kan kültüründe izole ettikleri 1201 *Candida* izolatında flusitozin duyarlılık oranını %95,5 olarak bildirmiştir. Flusitozin direnci *C. albicans* (%2,4), *C. glabrata* (%0), *C. parapsilosis* (%0,5), *C. tropicalis* (%10,3) izolatlarında saptanmıştır (22). Sook-In

ve ark. (23) ise kandidemi etkenlerinde Vitek 2 sistemini ile flusitozin duyarlılık oranını %97,3 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda, kandida izolatlarında flusitozin duyarlılık oranı %91,95 olarak saptanmıştır. Flusitozine orta duyarlılık profili *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarında saptanmıştır. Amfoterisin B Kandida türlerine etkin bir antifungaldır. Amfoterisin B'ye en duyarlı tür *C. albicans*'tır. *C. glabrata* ve *C. krusei* suşlarında *C. albicans* ile kıyaslandığında amfoterisin B'ye azalmış duyarlılık gözlenebilir (24). *C. lusitaniae* suşları ilk izole edildiklerinde amfoterisin B'ye genellikle duyarlı iken amfoterisin B tedavisi altında sıklıkla direnç gelişmektedir (25). Ülkemizdeki bazı merkezlerden ve dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan çalışmalarda amfoterisin B direnci %2-20 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir (26-29). Çalışmamızda, amfoterisin B'ye *C. albicans*, *C. kefir* ve *C. krusei* türleri dışındaki tüm kandida türlerinde %100 duyarlılık tespit edilmiştir.

Ekinokandin grubu antifungaller kandida türlerine oldukça etkindirler. Özellikle *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* suşlarında ekinokandinlere yüksek duyarlılık gözlenirken, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* suşlarında ekinokandinlere yüksek

MİK değerleri saptanabilmektedir. Kaspofungin kandida türlerine *in vitro* ve *in vivo* olarak etkin bir fungisidal aktive göstermektedir. Azol direnci gözlenen kandida türlerinin tedavisinde tercih edilmektedir (30). Çalışmamızda *Candida* suşlarının hiçbirinde kaspofungin direnci saptanmamıştır. Yapılan farklı çalışmalarda çalışmamıza benzer olarak kaspofungin duyarlılık oranı %98-100 olarak tespit edilmiştir (31, 32). Kandida türlerinde kaspofungin MİK değerlerinin *C. parapsilosis* suşları dışında, düşük bulunduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (13, 31, 32). Çalışmamızda, *C. parapsilosis* dışında kandida türlerine kaspofungin için MİK aralığı 0,5-0,25 µg/mL olarak tespit edilmiştir. *C. parapsilosis* suşlarında diğer türler ile kıyaslandığında kaspofungine 1-2 dilüsyon yüksek MİK değerleri (MİK aralığı 0,5-2 µg/mL) saptanmıştır.

Sonuç olarak, kandida izolatlarının tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının bildirilmesi, tedaviyi yönlendirmek için önemlidir. Ülkemizden bildirilen sonuçlar eşliğinde, her hastanenin izole ettiği kandida türlerinin dağılımını ve antifungal direnç oranlarını tespit ederek ampirik tedaviyi yönlendirmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cornely OA. Aspergillus to zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. *Infection*, 2008; 36 (4): 296-313.
2. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007; 20 (1): 133-63.
3. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*, 2006; 20 (3): 485-506.
4. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012; 73 (1): 45-8.
5. Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25 (7): 1732-40.

6. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, Cryptococcus ve Tıbbi Önemi Olan Diğer Mayalar, 9ncu baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, 2009.
7. Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ. Clinical Mycology. 2nd, Churchill Livingstone: Elsevier Inc, 2009.
8. Anonymous. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. CLSI Document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.
9. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev, 2001; 14 (4): 643-58.
10. Anonymous. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; Approved Guideline 2nd, CLSI document M44-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa, 2009.
11. Anonymous. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved Standard, 3rd ed. CLSI document M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa. 2008.
12. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Maria J, et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) broth microdilution reference methods and with the sensititre yeast one and Etest techniques for *in vitro* detection of antifungal resistance in yeast isolates. Clin Microbiol, 2010; 48 (5): 1782-6.
13. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). J Clin Microbiol, 2011; 49 (1): 396-9.
14. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S. Evaluation of candidemia: a multicenter case-control study. Med Mycol, 2011; 49 (1): 26-31.
15. Çalışkan E, Dede A, Biten G. Kan Kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM, 2013; 27 (1): 25-30.
16. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis, 1998; 27 (4): 781-8.
17. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Çavuşlu Ş. Yoğun bakım ünitelerinde saptanan *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. Mikrobiyol Bul, 2008; 42(3): 451-61.
18. Çekin Y, Pekintürk N, Cekin AH. Evaluation of species distribution and antifungal resistance of *Candida* isolates from hospitalized patients. J Clin Anal Med, 2015; 6(1): 8-11.
19. Wang H, Xiao M, Chen SC, Kong F, Sun ZY, Liao K, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study. J Clin Microbiol, 2012; 50 (12): 3952-9.
20. Azevedo AC, Bizerra FC, da Matta DA, de Almeida LP, Rosas R, Colombo AL. In vitro susceptibility of a large collection of *Candida* strains against fluconazole and voriconazole by using the CLSI disk diffusion assay. Mycopathologia, 2011; 171 (6): 411-6.
21. Odds FC, Hanson MF, Davidson D, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. J Med Microbiol, 2007; 56 (8): 1066-75.
22. Messer SA, Jones RN, Moet GJ, Kirby JT, Castanheira M. Potency of anidulafungin compared to nine other antifungal agents tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp. results from the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008) J Clin Microbiol, 2010; 48 (8): 2984-7.
23. Sook-In J, Jong HS, Hyun-Jung C, Min-Young JMS, Soo-Hyun K, Wee Gyo L, et al. Korean Study Group for Candidemia. Antifungal susceptibility to amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and flucytosine in *Candida* bloodstream isolates from 15 tertiary hospitals in Korea. Ann Lab Med, 2012; 32(6): 426-8.

24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009; 48 (5): 503-35.
25. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007; 20 (1): 133-63.
26. Doğruman AL, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Yiğit N. Yenidoğan kan kültürlerinden izole edilen *Candida* kökenlerinin standart makrodilüsyon ve E test yöntemleriyle antifungal duyarlılıklarının saptanması. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 8-13 Ekim, Antalya-Türkiye. 2000.
27. Fındık D, Tuncer İ, Arslan U. *Candida albicans* türü maya mantarlarında antifungal ilaç direnci. XXIX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Ekim 8-13, Antalya-Türkiye. 2000.
28. Zer Y, Balcı İ. Yoğun Bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2002; 32(3): 230-4.
29. Cheng MF1, Yu KW, Tang RB, Fan YH, Yang YL, Hsieh KS. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia from 1996 to 1999. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004; 48 (1): 33-7.
30. Sun HY, Singh N. Characterisation of breakthrough invasive mycoses in echinocandin recipients: an evidence-based review. *Int J Antimicrob Agents*, 2010; 35 (3): 211-8.
31. Spiliopoulou A, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. Eleven- year retrospective survey of candidemia in a University Hospital in Southwestern Greece. *Clin Microbiol Infect*, 2010; 16 (9): 1378-81.
32. Saracli MA, Gumral R, Gul HC, Gonlum A, Yildiran ST. Species distribution and *in vitro* susceptibility of *Candida* bloodstream isolates to six new and current antifungal agents in a Turkish tertiary care military hospital, recovered through 2001 and 2006. *Mil Med*, 2009; 174 (8): 860-5.