

Kandidemi Etkenlerinin Tür Dağılımı ve Duyarlılıkları: Hastanemizde Ampirik Antifungal Tedavi Politikası Değiştirilmeli mi?

Distribution and Susceptibilities of Pathogens causing Candidemia: Should Empirical Antifungal Treatment Policy Be Changed in Our Hospital?

Halil Er[®], Nisel Özkalay Yılmaz[®], Yeşer Karaca Derici[®], Sevgi Hancı[®], Şükran Saba Çopur[®]

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Atf/Cite as: Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Çopur Ş. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı ve duyarlılıkları: Hastanemizde ampirik antifungal tedavi politikası değiştirilmeli mi? Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(2):150-5.

Öz

Amaç: Son yıllarda, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması, immunsupresif tedavi alan ve yoğun bakımda izlenen genel durumu bozuk hasta sayısındaki artış gibi sebeplerle invaziv *Candida* enfeksiyonlarının insidansında artış olmuştur. *Candida* enfeksiyonlarında tür dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının bilinmesi yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bu enfeksiyonların tedavisinin yönetilmesinde önemlidir. Bu çalışmada hastanemizde çeşitli kliniklerde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı, antifungal duyarlılıklarının saptanması ve bu sonuçlara göre hastanemizde uygulanan antifungal tedavi politikasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Temmuz 2017-Mart 2019 tarihleri arasında kan kültürlerinde (BacT/Alert 3D, BioMérieux, Fransa) üreyen, konvansiyonel ve otomatize (API ID 32C, (BioMérieux, Fransa) ve MaldiTOF MS, (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya)) yöntemlerle tanımlanan *Candida* türlerinin gradient test stripleri (BioMérieux E test, Fransa) kullanılarak yapılan antifungal duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İzole edilen 175 *Candida* suşunun 84 (%48)'ü *Candida parapsilosis*, 57 (%32.6)'si *Candida albicans*, 15 (%8.6)'i *Candida glabrata*, 12 (%6.9)'si *Candida tropicalis*, 3 (%1.7)'ü *Candida kefir* olarak saptanırken birer tane *Candida dubliniensis* (%0.6), *Candida famata* (%0.6), *Candida lusitanae* (%0.6) ve *Candida spp.* (%0.6) bulunmuştur. *C. parapsilosis* saptanan örneklerde %54.8 flukonazol, %44.1 vorikonazol, %7.1 posakonazol, %25 itraconazol ve %1.2 anidulafungin direnci saptanmıştır. *C. albicans* saptanan örneklerde flukonazole %8.8, vorikonazole %7, itraconazole %15.8 oranında direnç görülmüştür.

Sonuç: Hastanemizde yatan hastaların kan kültürlerinde *C. parapsilosis*'in en sık izole edilen enfeksiyon etkeni olarak saptanması ve özellikle *C. parapsilosis* türlerinin yüksek flukonazol direnci göstermesi dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: Kandidemi, antifungal direnç, nozokomiyal enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: In recent years, the incidence of invasive *Candida* infections have increased due to the increased use of broad-spectrum antibiotics, the number of patients with immunosuppressive therapy and in the intensive care unit with the impaired condition. Knowing the species distribution and antifungal susceptibilities in *Candida* infections are important in managing the treatment of these infections with high mortality and morbidity. In this study, it was aimed to determine the distribution and antifungal sensitivities of *Candida* species that isolated from blood cultures taken from patients hospitalized in various clinics in our hospital and evaluation of the antifungal treatment policy applied in our hospital according to these results.

Method: Using gradient test strips (BioMérieux E test, France) of *Candida spp.* grown in blood cultures (BacT/Alert 3D, BioMérieux, France), and identified by conventional methods and automated identification systems [API ID 32C, (BioMérieux, France) and MaldiTOF MS, (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany)] between July 2017 and March 2019, and their susceptibilities to antifungal agents were determined.

Results: Among the 175 *Candida* strains isolated, 84 (48%) were *Candida parapsilosis*, other identified strains were as follows; *Candida albicans* (n=57; (32.6%), *Candida glabrata* (n=15; 8.6%), *Candida tropicalis* (n=12; 6.9%), *Candida kefir* (n=3; 1.7%), one *Candida dubliniensis* (n=1; 0.6%), *Candida famata* (n=1; 0.6%), *Candida lusitanae* (n=1; 0.6%) and *Candida spp.* (n=1; 0.6%). Antimicrobial resistance rates of isolated *C. parapsilosis* strains against fluconazole (54.8%), voriconazole (44.1%), posaconazole (7.1%), itraconazole (25%) and anidulafungin (1.2%), and of *C. albicans* against fluconazole (8.8%), voriconazole (7%), itraconazole (15.8%) were determined as indicated.

Conclusion: As a result, it is noteworthy that *C. parapsilosis* is the most frequently isolated infection agent in the blood cultures of patients hospitalized in our hospital and that especially *C. parapsilosis* species show high fluconazole resistance.

Keywords: Candidemia, antifungal resistance, nosocomial infection

Alındığı tarih / Received:
27.04.2020 / 27.April.2020

Kabul tarihi / Accepted:
22.01.2021 / 22.January.2021

Yayın tarihi / Publication date:
01.06.2021 / 01.June.2021

ORCID Kayıtları

H. Er 0000-0002-8752-2156
N. Özkalay Yılmaz 0000-0001-7435-2461
Y. Karaca Derici 0000-0002-1993-356X
S. Hancı 0000-0002-1198-5277
Ş. S. Çopur 0000-0003-3855-1476

✉ haliler004@hotmail.com

§ Uluslararası XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (4-8 Kasım 2018) SS-043 numarası ile sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

İnvaziv mantar enfeksiyonları içinde mayalar en sık etkenler arasındadır. Bunların içinde ise en sık görülen etken *Candida* cinsi mayalardır⁽¹⁾. İnvazif kandidiyaz, bir dizi klinik durumu kapsar. Bunların en sık görüleni kandidemidir⁽²⁾. Kandidemi, sağlık hizmetleriyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları arasında dördüncü sırada görülür⁽³⁾. Yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) kritik hastalarda en sık görülen mantar enfeksiyonudur⁽³⁾. YBÜ'nde %33-55 oranında kandidemi sıklığı meydana geldiği tahmin edilmektedir⁽³⁾. Genellikle YBÜ'de en sık kandidemiye neden olan *Candida* türleri sırasıyla *Candida albicans* (%54-70), *Candida glabrata* (%13-15) ve *Candida parapsilosis* (%8-19) olarak saptanmıştır⁽³⁾.

Yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden kandidemi için etken türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılık durumları ülkeden ülkeye, hatta hastaneler arasında bile farklılıklar gösterebilmektedir. Bu çalışmada, hastanemizde çeşitli kliniklerde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının saptanması, bu sonuçlara göre rutin uygulanan antifungal tedavi politikasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde Temmuz 2017-Mart 2019 tarihleri arasında çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Uygun yöntemle alınan kan kültürleri BacT/Alert 3D (BioMérieux, Fransa) cihazında inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişeler %5 koyun kanlı agar ve EMB agara (Becton Dickinson, ABD) pasajlanmış, sonrasında inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda Gram boyama sonucu maya üremesi saptanan ve/veya maya üremesi olan tüm örnekler germ tüp testi, mısırunu tween 80 agar ve kromojenik agar (BioMérieux, Fransa) görünümü ile konvansiyonel olarak ayrıca API ID 32C (BioMérieux, Fransa) ve MALDI-TOF MS (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) ile otomatize olarak tanımlanmışlardır.

İzole edilen mayaların antifungal duyarlılıkları gradient test yöntemi ile yapılmıştır. Üretici firma talimatları doğrultusunda besiyerinde üreyen koloniler alınarak %0.85 NaCl içinde süspanse edilmiş ve 0.5 McFarland bulanıklıkta süspanسیون elde edilmiştir. Hazırlanan maya süspanسیونu %2 glikoz içeren ve MOPS ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyerine (Liofilchem, İtalya) eşit şekilde yayılmıştır. Antifungal duyarlılık için kullanılan flukonazol, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol, amfoterisin B ve anidulafungin antibiyotiklerini içeren gradient test stripleri (BioMérieux E test, Fransa) besiyerinin yüzeyine uygun şekilde yerleştirilmiş ve 35°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmışlardır. Bu süre sonunda minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri değerlendirilip European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yorumlanmıştır⁽⁴⁾. Çalışmada, kontrol suşu olarak *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019 ve *Candida krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır.

Aynı hastalardan ardışık gönderilen kan kültürlerinde üreyen aynı tür ve duyarlılığa sahip izolatlardan ilki çalışmaya alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmanın kapsadığı tarihlerde 175 hastanın kan kültüründe *Candida* cinsi maya üremesi belirlenmiştir. Hastaların 87 (%49.7)'si erkek olarak saptanırken, 88 (%50.3)'i kadın olarak bulunmuştur.

Hastaların 116 (%66.3)'sü yoğun bakım hastası olup, bu hastaların 14 (%8)'ü çocuk yoğun bakım ünitesinde yatmaktadır. Kalan 59 (%33.7) hasta ise servislerde yatan hastalardan oluşmaktadır ve bu hastaların 21 (%12)'i çocuk hastadır.

Kandidemi saptanan 175 örnekten 84 (%48)'ü *C. parapsilosis*, 57 (%32.6)'si *C. albicans*, 15 (%8.6)'i *C. glabrata*, 12 (%6.9)'si *Candida tropicalis*, 3 (%1.7)'ü *Candida kefyr* olarak saptanmıştır. Ayrıca birer tane *Candida dubliniensis* (%0.6), *Candida famata* (%0.6) ve *Candida lusitanae* (%0.6) tanımlanmıştır. Bir örnek API ID 32C ve MALDI-TOF MS ile iki kez çalışılmış, ancak tür düzeyinde tanımlama sağlanamayınca

Tablo 1. Hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* tür dağılımı; % (n).

<i>Candida</i> türü (n)	Yoğun Bakımlar*	Çocuk Yoğun Bakım	Dahili Birimler [†]	Cerrahi Birimler [‡]	Çocuk Servisi	Toplam [§]
<i>C. parapsilosis</i> (84)	67.8 (57)	5.9 (5)	9.5 (8)	2.4 (2)	14.3 (12)	48 (84)
<i>C. albicans</i> (57)	49.1 (28)	7 (4)	29.8 (17)	7 (4)	7 (4)	32.6 (57)
<i>C. glabrata</i> (15)	46.7 (7)	13.3 (2)	20 (3)	13.3 (2)	6.7 (1)	8.6 (15)
<i>C. tropicalis</i> (12)	50 (6)	16.7 (2)	16.7 (2)	-	16.7 (2)	6.9 (12)
<i>C. kefir</i> (3)	33.3 (1)	-	-	-	66.7 (2)	1.7 (3)
<i>C. dubliniensis</i> (1)	100 (1)	-	-	-	-	0.6 (1)
<i>C. famata</i> (1)	100 (1)	-	-	-	-	0.6 (1)
<i>C. lusitanae</i> (1)	-	100 (1)	-	-	-	0.6 (1)
<i>Candida</i> spp. (1)	100 (1)	-	-	-	-	0.6 (1)
Toplam (N=175)	58.3 (102)	8 (14)	17.1 (30)	4.6 (8)	12 (21)	100 (175)

*Yoğun bakımlar: Anestezi yoğun bakım, cerrahi yoğun bakım, dâhiliye yoğun bakım, noroloji yoğun bakım

[†]Dâhili birimler: Dâhiliye servisi, hematoloji servisi, enfeksiyon hastalıkları servisi

[‡]Cerrahi birimler: Beyin cerrahisi servisi, cerrahi servisi, üroloji servisi

[§]Sütun yüzdesi

Tablo 2. Kandidemi etkenlerinin antifungal direnç oranları, % (n).

Mantar türü (n)	Flukonazol	Vorikonazol	Posakonazol	İtrakonazol	Anidulafungin	Amfoterisin B
<i>C. parapsilosis</i> (84)	54.8 (46)	44.1 (37)	7.1 (6)	25 (21)	1.2 (1)	0 (0)
<i>C. albicans</i> (57)	8.8 (5)	7 (4)	0 (0)	15.8 (9)	0 (0)	0 (0)
<i>C. glabrata</i> (15)	6.7 (1)	-*	-*	-*	0 (0)	0 (0)
<i>C. tropicalis</i> (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida</i> spp. (7)	28.6 (2)	-*	-*	-*	-*	-*
Toplam (N=175)	30.9 (54)	23.4 (41)	3.4 (6)	17.1 (30)	0.6 (1)	0 (0)

* EUCAST kriterleri herhangi bir sınır değerleri belirtilmedikleri için “-” ile gösterilmiştir

Candida spp. (%0.6) olarak rapor edilmiştir (Tablo 1).

Yoğun bakımda yatan hastalardan en sık izole edilen tür *C. parapsilosis* (%53.4) olurken, servislere yatan hastalardan en sık izole edilen tür *C. albicans* (%42.4) olarak bulunmuştur.

Candida parapsilosis saptanan örneklerde %54.8 flukonazol, %44.1 vorikonazol, %7.1 posakonazol, %25 itrakonazol ve %1.2 anidulafungin direnci saptanmıştır. Amfoterisin B dirençli izolat bulunmamıştır. *C. albicans* saptanan örneklerde flukonazole %8.8, vorikonazole %7, itrakonazole %15.8 oranında direnç görülmüş olup posakonazol, anidulafungin ve amfoterisin B'ye dirençli izolat görülmemiştir. *C. glabrata* saptanan 15 örnekten 1 (%6.7) tanesi flukonazol dirençli bulunurken, anidulafungin ve amfoterisin B'ye dirençli suş saptanmamıştır. *C. tropicalis* olarak tanımlanan örneklerde dirençli bir örnek görülmemiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Lokale mukokutanöz kandidiyazdan farklı olarak invaziv kandidiyazis, YBÜ'nde yatan hastalar için özellikle önemli, yaygın bir enfeksiyondur⁽⁵⁾. Terapötik immünosupresyon, antibakteriyel tedavilerdeki gelişmeler, kemoterapiye bağlı nötropeni gibi nedenlerle invaziv kandidiazis yaygın görülmeye başlamıştır⁽⁵⁾. *Candida* türleri, kritik hastalarda en yaygın invaziv mantar enfeksiyonu etkenidir ve YBÜ'nde kandidemi oranı, YBÜ dışı ortamlara göre yaklaşık 10 ila 20 kat daha fazladır⁽⁵⁾. Kandidemi etkeni olarak 15'ten fazla *Candida* türü saptanmış olsa da, hemen hemen çoğu kandidemi enfeksiyonlarının etkeni *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'dir⁽⁵⁾. Bu dağılım genellikle birbirine benzer olmakla birlikte, coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. İnvaziv kandidiyazis'in etkenleri ile ilgili dünya genelinde yapılan kapsamlı bir derlemede en sık karşılaşılan tür *C. albicans* (%50-70) bulunmuştur. Avrupa'da dağılımında yine *C. albicans* (% 40-68) ilk sırayı

almaktadır. *C. albicans*'ı sırası ile *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* izlemektedir⁽⁶⁾. Pfaller ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptıkları Asya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika bölgelerinde 79 farklı tıp merkezinden elde edilen toplam 2.085 klinik *Candida* izolatını inceledikleri çok merkezli bir çalışmada en sık etken *C. albicans* (%48.41) bulunmuştur. Bunu %18 ile *C. glabrata*, %17.2 ile *C. parapsilosis* %10.5 ile *C. tropicalis*, %1.9 ile *C. krusei* izlemiştir. Ayrıca direnç oranlarının bölgesel olarak değişken olduğunu bildirmişlerdir⁽⁷⁾. Yapar ve ark.'nın⁽⁸⁾ ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, %45.8 oranında *C. albicans*, %24.1 oranında *C. tropicalis*, %14.5 oranında *C. parapsilosis*, %4.8 oranında *C. glabrata* ve %3.6 oranında *C. kefyur* saptamışlardır. Kan kültürlerinden üreyen *Candida* türlerinin dağılımı ile ilgili Sarıgüzel ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptıkları çalışmada, etken olarak %38.8 oranında *C. albicans* bulurken %38.3 oranında *C. parapsilosis* saptamışlardır. En sık kandidemi etkeni olarak *C. albicans* saptanmasına rağmen, Kuşoğlu ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ bildirdiği gibi *C. parapsilosis*'in (%44) en sık kandidemi etkeni olduğu çalışmalar da mevcuttur. *C. parapsilosis*'i *C. tropicalis* (%13), *C. albicans* (%8.8), *C. kefyur* (%8.8), *C. krusei*, *C. glabrata* ve diğer türler izlemektedir. Yine benzer şekilde Etiz ve ark.'nın⁽¹¹⁾ 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada, kandidemi etkeni en sık tür *C. parapsilosis* (%33.9) bulmuşlardır. Bunu *C. albicans* (%27.5), *C. tropicalis* (%16) ve *C. glabrata* (%9.6) takip etmektedir. Bu çalışmada değerlendirilen 175 kandidemi etkeni arasında en sık *C. parapsilosis* (%48) görülürken, bunu *C. albicans* (%32.6), *C. glabrata* (%8.6), *C. tropicalis* (%6.9), *C. kefyur* (%1.7), *C. dubliniensis* (%0.6), *C. famata* (%0.6) ve *C. lusitanae* (%0.6) izlemiştir. Ayrıca 1 izolat hem API32C ile hem de MALDI-TOF MS ile çalışılmış ancak tür düzeyinde tanımlama yapılamamış sonrasında *Candida spp.* olarak raporlanmıştır. Genel olarak kandidemi etkenlerinin dağılımını inceleyen çalışmalarda *C. albicans* türlerinin daha yaygın olduğu görülmekle beraber, hastanemizde özellikle yoğun bakım ünitelerinde *C. parapsilosis*'in baskın olduğu dikkatimizi çekmiştir.

Kandidemi saptanan hastaların etkin tedavi edilebilmesi için klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antifungal duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru yapılması önemlidir. Bunun için CLSI ve EUCAST tarafından

antifungal duyarlılık testlerinde sıvı mikrodilüsyon yapılması önerilmektedir^(12,13). Ancak zaman alıcı ve yoğun emek isteyen bu yöntem özellikle rutin hizmet yükü ağır olan kurumlarda her zaman uygulanamamaktadır. Bu durumda uygulaması daha kolay olan gradient test yöntemleri kullanılabilir. Gradient test yöntemi ile mikrodilüsyon yönteminin duyarlılıklarını karşılaştıran yayınlar mevcuttur. Özcan ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ gradient test yöntemi ve standart sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde ettikleri MİK değerlerini karşılaştırmış ve flukonazol için %80.4; amfoterisin B için %84.7; vorikonazol için %93.4 oranında uyum saptamışlardır. Benzer başka bir çalışmada, gradient test ve sıvı mikrodilüsyonun amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin için 48 saat sonrası MIC değerleri %88.7 ile %98.1 arasında uyumlu olduğu saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Hastanemiz laboratuvarında rutin çalışmalarda gradient test yöntemi ile antifungal duyarlılıkları çalışılmaktadır.

Flukonazol, kandidemi tedavisinde toksisitesinin az olması ve etki spektrumu nedeniyle yaygın kullanılan bir antifungal ilaçtır⁽¹¹⁾. Çeşitli çalışmalarda *Candida* türü mayalarda farklı oranlarda flukonazol direnci gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Kan kültürlerinden izole edilen 6082 *Candida* örneğinin direnç oranlarının saptandığı çok merkezli bir çalışmada, tüm *Candida* türlerinde %3 flukonazol direnci belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Etiz ve ark.'nın⁽¹¹⁾ kan kültüründen izole ettikleri *C. albicans* türlerinde %1.3 flukonazol direnci bulurken, *C. parapsilosis* türlerinde ise flukonazole %17.9 oranında direnç saptamışlardır⁽¹¹⁾. Tüm *Candida* türlerinde %9.2 oranında flukonazol direnci belirlemişlerdir. Sarıgüzel ve ark.'nın⁽⁹⁾ kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerinde direnç oranlarının Vitek 2 otomatize sistem ile değerlendirdikleri çalışmada, flukonazol için *C. albicans* türlerinde %2.9, *C. parapsilosis* türlerinde %10.4 oranında direnç saptamışlardır. Kan kültürü örneklerinde yapılan benzer bir çalışmada, *C. albicans* türlerinde %11, *C. parapsilosis* türlerinde %7, *C. glabrata* türlerinde %20 flukonazol direnci gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Hastanemizde yaptığımız çalışmada, *C. albicans* türlerinde %8.8, *C. parapsilosis* türlerinde %54.8 flukonazol direnci görülmüştür. Tüm *Candida* türlerinde ise %30.3 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgularla benzer şekilde Fidan ve

ark.⁽¹⁸⁾ yaptıkları bir çalışmada, yoğun bakımda yatmakta olan hastaların kan kültürlerinde üreyen *C. parapsilosis* örneklerinde %78.6 oranında flukonazol direnci saptamışlardır. Çalışmamızdaki flukonazol direnç oranı özellikle *C. parapsilosis* türlerinde yüksek olmakla birlikte, incelenen çalışmalarda farklı oranlarda direnç bildirildiği görülmektedir. Bu durumda kandidemi şüphesi hastalarda etken tür ve antifungal duyarlılık profilleri tam belirlenmeden önce ampirik olarak flukonazol başlama kararında dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Anidulofungin ekinokandin türevi antifungal bir ilaç olup kandidemi tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Çok merkezli yapılan epidemiyolojik surveyans çalışmalarında anidulofungine karşı *Candida* türlerinde %0-0.3 oranında direnç belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Yaptığımız çalışmada yalnızca bir *C. parapsilosis* türünde (%1.2) direnç saptanmıştır. Tüm *Candida* türlerinde ise bu oran %0.6 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bulgularımız literatürdeki verilere uyumlu görülmektedir.

Amfoterisin B, polien türevi bir antifungal ilaçtır ve *Candida* türlerine genellikle etkilidir. Ülkemizde Bayram ve ark.⁽¹⁹⁾ yaptıkları bir çalışmada, *Candida* türlerinde amfoterisin B direnci %1.9 oranında bulunmuştur. Benzer şekilde Öztürk ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmada ise, tüm *Candida* türlerini amfoterisin B'ye karşı duyarlı bulmuşlardır. Sarıgüzel ve ark.⁽⁹⁾ *C. parapsilosis* suşlarında %8.9 amfoterisin B direnci, *C. albicans* türleri için %5.8 amfoterisin B direnci saptamışlardır. Kan kültürü örneklerinde yapılan benzer bir çalışmada, *C. albicans* türlerinde %9 amfoterisin B direnci görülürken, bu oran *C. parapsilosis* türlerinde %7, *C. glabrata* türlerinde %10 olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Yapılan çalışmalarda, direnç oranları %0-10 arası değişmektedir. Hastanemizde yapılan çalışmada tüm *Candida* türlerinin amfoterisin B ye duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bu verilerin ülkemiz verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, hastanemizde özellikle yoğun bakımda yatan hastaların kan kültürlerinde *C. parapsilosis* en sık izole edilen enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır. Antifungal direnç oranlarının türler arası değişiklik

gösterdiği görülmüştür. Özellikle *C. parapsilosis* türlerinin yüksek flukonazol direnci göstermesi dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda, gradient test yöntemi ile sıvı mikrodilüsyon yöntemi arasında yüksek oranda uyum gösterilmesine rağmen, gradient test yöntemi ile dirençli saptanan suşların sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanması gerektiği düşünülmektedir.

Candida enfeksiyonlarının tedavisi ile ilgili olarak son kılavuzlar, flukonazol yerine bir ekinokandin (Örneğin, kaspofungin, anidulafungin) ile birinci basamak tedaviyi önermektedir⁽²¹⁾. Bu öneriyi destekleyen kanıtlar, esas olarak flukonazole dirençli *Candida* türlerinin yaygınlığının artması ve kandidemi tedavisinde ekinokandinlerin azollere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bir etkinlik gösterdiğinin klinik çalışmalarla gösterilmiştir⁽³⁾.

Bu durum kandidemi gibi invaziv *Candida* enfeksiyonlarında tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının ampirik tedavide yol gösterici olacağı ve hastanemiz kliniklerinde ampirik antifungal kullanım politikalarının bu bilgiler ışığında yine değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 13.05.2020 tarih ve 2020/16-7 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the SBÜ Tepecik Education and Research Hospital Ethics Committee (05.13.2014-2020/16-7).

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

KAYNAKLAR

1. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(2):142-51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70218-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70218-8)
2. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A

- narrative review. Eur J Intern Med. 2016;34:21-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.029>
3. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and treatment of candidemia in the intensive care unit. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(4):524-39.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1693704>
 4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICsVersion 8.1, 2017.
 5. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the intensive care unit. Clin Chest Med. 2017;38(3):493-509.
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.04.010>
 6. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:95-105.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>
 7. 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.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01398-10>
 8. 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. 2010;49(1):26-31.
<https://doi.org/10.3109/13693786.2010.501344>
 9. Mutlu Sarıgözel F, 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.
 10. Kuşoğlu H, Besli Y, Gündeş S, Akyar I. İki yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. 7. Türkiye Ekmud Uluslararası Kongresi 8-13 Mayıs 2018, Antalya; 2018:PS-013.
 11. 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>
 12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 3th Reference method for broth dilution anti-fungal susceptibility testing of yeasts (M27-A3). Wayne, PA, 2008.
 13. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. EUCAST antifungal MIC method for yeasts. EUCAST E.DEF 7.3.1; 2017.
 14. Özcan SK, Mutlu B, Dündar D, Willke A. Comparison of broth microdilution and E-test methods for the antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. strains isolated from blood cultures. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):263-71.
 15. Fleck R, Dietz A, Hof H. In vitro susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference broth microdilution method and Etest. J Antimicrob Chemother. 2007;59(4):767-71.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkl555>
 16. Grossman NT, Chiller TM, Lockhart SR. Epidemiology of echinocandin resistance in *Candida*. Curr Fungal Infect Rep. 2014;8(4):243-8.
<https://doi.org/10.1007/s12281-014-0209-7>
 17. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD ve ark. Kan kültürlerinde izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2018;48(4):256-63.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.256>
 18. Fidan EE, Karabulut S, Çerikçioğlu N, Erdin B N, Kılıç PE. İstanbul'da bir devlet hastanesinde YBÜ hastalarının kan kültürlerine izole edilen *Candida parapsilosis* kökenlerinde azollere karşı yüksek MİK değerleri. 13. Antimikrobik Kemoterapi Günleri 6-8 Nisan 2018, İstanbul; 2018:O-27.
 19. Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Van Tıp Derg. 2012;19(4):177-81.
 20. Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Kocatepe Tıp Derg. 2013;14(1):17-22.
<https://doi.org/10.18229/ktd.91638>
 21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2015;62(4):e1-50.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ933>