

Yoğun Bakım Ünitelerinde İzole Edilen *Candida* Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları: Üç yıllık Çalışma

Candida Species and Antifungal Susceptibility Isolated in Intensive Care Units: A Three-year Study

Şule Batçık¹, İlkey Bahçeci², Leyla Kazancıoğlu¹, Hızır Kazdal¹, Mustafa Özcan²

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Amaç: Candida, yoğun bakım hastalarında yüksek mortalite ile sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara neden olur. Bu retrospektif çalışmada çeşitli klinik örneklerinden Candida suşları izole edilmiş yoğun bakım hastalarına ait klinik veriler incelenmiş; izole edilmiş Candida suşları ve antifungal duyarlılık paternlerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017– Ocak 2020 tarihlerinde; klinik örneklerden izole edilen Candida suşlarına Gram boyama ve germ tüp testi uygulanmış, Candida türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılığının tespitinde VITEK 2 otomatize sistem kullanılmıştır.

Bulgular: En sık yatış endikasyonu solunum yetmezliği (%66) ve cerrahi sonrası takip (% 14); en sık risk faktörü üriner kateter (%94) ve mekanik ventilasyon (%84) olarak belirlenmiştir. Mortalite %60 bulunmuştur. Candida suşları en sık idrar (% 59) ve trakeal (%22) örneklerden izole edilmiş; en sık izole edilen türler Candida albicans (%83) ve Candida parapsilosis (%4) olmuştur. Tüm izolatlar flusitozin ve mikafungine duyarlı bulunurken, flukonazole %88, vorikonazole %96, amfoterisin B ve kapsfungine ise %97 duyarlı bulunmuştur.

Sonuç: Candida türleri bölgelere göre farklılık gösterir. Farklı candida türleri için epidemiyoloji ve antifungal duyarlılık da değişmektedir. Bu sebeple özellikle yoğun bakım hastalarında Candida enfeksiyonlarında epidemiyolojik faktörlerin belirlenmesi tür düzeyinde tanımlama yapılması ve etken suşun antifungal duyarlılığının belirlenmesi uygun tedaviye karar verilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: antifungal duyarlılık, Candida türleri, risk faktörleri, yoğun bakım ünitesi

Abstract

Objective: Candida causes serious infections in intensive care patients resulting in high mortality. In this retrospective study, clinical data of intensive care patients with Candida strains isolated from various clinical specimens were examined; To describe the isolated Candida strains and antifungal susceptibility patterns .

Materials and Methods: In January 2017 - January 2020; Gram staining and germ tube test were applied to Candida strains isolated from clinical specimens. VITEK 2 automated system was used to identify Candida species and

to flucytosine and micafungin, susceptibility were to be found fluconazole 88%, voriconazole 96%, amphotericin B and caspofungin 97%, respectively. determine their antifungal sensitivity.

Results: The most common indications for hospitalization were determined as respiratory failure (66%) and postoperative follow-up (14%). The most common risk factors were determined as urinary catheter (94%) and mechanical ventilation (84%). Mortality rate was found to be 60%. While Candida species were most frequently isolated from urine (59%) and tracheal (22%) samples, the most frequently isolated species were Candida albicans (83%) and Candida parapsilosis (4%). While all isolates were susceptible

Conclusion: Candida species differ by region. Epidemiology and antifungal susceptibility vary for different candida species. For this reason, it is important to determine the epidemiological factors in Candida infections, especially in intensive care patients, to determine the species level, and to determine the antifungal sensitivity of the causative species in order to decide on the appropriate treatment.

Key Words: Antifungal susceptibility, Candida species, risk factors, intensive care unit

Giriş

Candida türleri, normal insan derisinin ve bağırsak mikrobiyotasının bir parçası olan kommensal mayalardır ve sağlıklı bireylerin % 60 kadarında tespit edilebilirler (1,2). Hastane ortamındaki mantar enfeksiyonlarının da yaklaşık olarak

%80'ini oluştururlar (3). Hastalıklar için yeni tedavi stratejilerinin gelişimi ile çeşitliliği artan cerrahi müdahaleler, uzayan Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) kalış süreleri, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve immün sistemi baskılanmış hastaların sayısındaki artış candida

enfeksiyonlarının ortaya çıkma riskini artırır (4). Bu fırsatçı patojenlerin neden olduğu invaziv candida enfeksiyonları YBÜ'lerinde yatan hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (4). Genel olarak, Candida albicans çoğu klinik ortamda en yaygın patojen iken albicans dışı Candida türleri bazı bölgelerde kan dolaşımı izolatlarının % 50'sinden fazlasını temsil edebilir (1,5). Türlerin dağılımı coğrafi bölge, hastane bölümü ve hasta profiliyle ilişkilidir ve bu nedenle yerel olarak yapılacak çalışmalara her zaman ihtiyaç vardır (6). Ayrıca farklı candida türleri için epidemiyoloji ve antifungal duyarlılık da farklılık göstermektedir. Dolayısıyla uygun tedavinin planlanmasında, etkenlerinin saptanması ve antifungal duyarlılıklarının tespiti oldukça önemlidir. Çalışmamızda, YBÜ'lerimizde takip ettiğimiz hastalara ait risk faktörleri, hastalardan izole edilen candidaların türü ve antifungal duyarlılıkları saptayarak ampirik tedaviye yön vermek ve epidemiyolojik verilere katkı sunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017– Ocak 2020 tarihleri arasında Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım ve Cerrahi Yoğun Bakım ünitelerinden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına yollanan idrar, trakeal aspirat, kan, kateter, doku, yara yeri ve steril vücut sıvısı örnekleri içerisinde Candida türlerinin ürediği tespit edilen 268 hastaya ait örnekler çalışmaya alınmıştır. Hasta örnekleri Koyun Kanlı Agar, Eozin Metilen Blue Agar ve Sabora Dektroz Agar (SDA)'a ekimleri yapılarak 37oC ve 25oC'de 24-48 saat arası inkübe edilmiştir. Gram boyama sonucu maya üremesi saptanan örnekler SDA'da saflaştırılarak koloni görünümü, germ tüp kullanılarak konvansiyonel yöntemler ve VITEC 2 Compact otomatize (Biomerieux, France) sistemi ile identifikasyon kartları ve antifungal duyarlılık kartları kullanılarak; tür düzeyinde tanımlama ve amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, mikafungin, kaspofungin ve flusitozin antifungal duyarlılığı çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, yatış tanısı, YBÜ yatış süresi, Glasgow koma skoru, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skoru, kolonizasyon için risk faktörleri incelenmiş ve kaydedilmiştir. Risk faktörleri olarak; travma, immunosuprasif durum, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, kan transfüzyonu, nötropeni varlığı, geçirilmiş batın operasyonu, total parenteral nutrisyon ile beslenme durumu ve invaziv girişim

(mekanik ventilasyon, santral kateter, mesane sondası, cerrahi diren) varlığı araştırılmıştır. YBÜ'de yatış süreleri yedi günden az olan, son iki ay içinde tekrarlayan YBÜ'de kalma öyküsü olan, 18 yaşından küçük ve YBÜ başvuru sırasında mantar enfeksiyonu tanısı bulunan hastalardan alınan örnekler ile aynı hastaya ait tekrar kültürlerde saptanan suşlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tanımlayıcı, kesitsel olarak retrospektif dosya taraması şeklinde planlanan çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak (Karar no: 2020/105) gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Oranları karşılaştırmada Z testi kullanılmıştır. Hesaplamalar için SPSS (ver:23) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 268 hastanın 131'i kadın, 137'si erkek olup, yaşlarının 18 ile 98 arasında değiştiği, ortalama $72,04 \pm 15,13$ yıl olduğu görülmüştür. YBÜ yatış süreleri ortalama $25,7 \pm 19,7$ gündür. En sık YBÜ yatış endikasyonu solunum yetmezliği (%66) ve cerrahi sonrası takip (%14) olarak bulunmuştur. Hipertansiyon (%29) ve Diabetes mellitus (%24) tespit edilen en sık eşlik eden hastalık iken; üriner kateter (%94), mekanik ventilasyon (%84), antibiyotik kullanım öyküsü (%83) ve santral venöz kateter (%70) uygulamaları en sık görülen risk faktörlerini oluşturmuştur. Hastalarda nötropeni gözlenmemiştir. Kültürlerinde maya üremesi olan hastalar için genel mortalite oranının %60 olduğu görülmüştür. Candida üremesi tespit edilen numune türleri (idrар, kan, trakeal aspirat) ve albicans / non-albicans türler arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo I'de gösterilmiştir. Çalışmamızda 268 hastadan alınan ve maya üremesi tespit edilen kültürler değerlendirilmiştir. Klinik örneklerden üretilen maya izolatları arasında en sık saptanan tür C.albicans (%83,2) iken; nonalbicans tür ise C.parapsilosis (%4,1) olmuştur. (%58,6) ve trakea (%22) örneklerinde olduğu izlenmiştir. İzole edilen candida türleri ve klinik örneklere göre dağılımı Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I: Hastalara ait Demografik ve Klinik Özellikler

| | |
|--|-----------------|
| Demografik veriler | |
| Kadın/Erkek (n) | 131/137 |
| Yaş (yıl) | 72,04±15,13 |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) | 28,1±2,7 |
| ARYBÜ/CYBÜ'de yatan hasta sayısı (n) | 100/168 |
| APACHE II skoru | 24,7±8,2 |
| Glasgow koma skoru | 10,6±3,7 |
| Yatış süresi (gün) | 25,7±19,7 |
| Exitus % (n) | 60 (162) |
| Klinik tanı | % (n) |
| Solunum yetmezliği | 66 (176) |
| Cerrahi sonrası takip | 14 (37) |
| Akut koroner sendrom | 12 (33) |
| Serebrovaskuler olay | 5 (14) |
| Travma | 2 (6) |
| Akut Böbrek Yetmezliği | 0,4(1) |
| Sepsis | 0,4(1) |
| Eşlik Eden Hastalık | % (n) |
| Konjestif kalp yetmezliği | 8 (20) |
| Hipertansiyon | 29 (78) |
| Diabetes mellitus | 24 (63) |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı | 13 (35) |
| Batın operasyonu | 6 (15) |
| Malignite | 11 (29) |
| Kronik böbrek yetmezliği | 13 (36) |
| Risk faktörleri | % (n) |
| Antibiyotik kullanım öyküsü | 83 (221) |
| Üriner kateter | 94 (253) |
| Santral venöz kateter | 70 (188) |
| Mekanik ventilasyon | 84 (225) |
| Total parenteral nutrisyon | 0,7 (2) |
| İnvazif girişim süresi | Ortalama gün±SS |
| Üriner kateter | 25,8±20,9 |
| Santral venöz kateter | 22,4±14,3 |
| Mekanik ventilasyon | 25,6±19,8 |
| Total parenteral nutrisyon | 7,3±3,6 |

ARYBÜ: Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi, CYBÜ: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Tablo II: Candida türlerinin örneklerle göre dağılımı

| TÜR | İDRAR | KAN | KATATER | TRAKEA | STERİL SIVILAR | APSE | Toplam n(%) |
|-----------------|-----------|----------|---------|---------|----------------|--------|-------------|
| C.albicans | 141 | 22 | 5 | 53 | 1 | 1 | 223(83,2) |
| C.parapsilosis | 2 | 6 | 3 | | | | 11 (4,1) |
| C.tropicalis | 2 | 3 | 1 | 1 | | | 7(2,6) |
| C.famata | 4 | 3 | | 2 | | | 9(3,4) |
| C.glabrata | 4 | 4 | | 1 | | | 9(3,4) |
| C.krusei | 1 | 2 | | | | | 3(1,1) |
| C.lusitaniae | 2 | 1 | | 1 | | | 4(1,5) |
| C.kefyr | 1 | | | | | | 1(0,4) |
| C.dublinsiensis | | | | 1 | | | 1(0,4) |
| Toplam n(%) | 157(58,6) | 41(15,3) | 9 (3,4) | 59 (22) | 1(0,4) | 1(0,4) | 268 (100) |

Tablo III: İzole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılık oranları

| | FLS n (%) | FLK n (%) | VOR n (%) | AMP B n (%) | KAS n (%) | MİKA n (%) |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|
| C.albicans (n:223) | 223(100) | 205(92) | 217(97) | 221(99) | 221(99) | 223(100) |
| C.parapsilosis(n:11) | 10(91) | 8(73) | 10(91) | 11(100) | 11(100) | 11(100) |
| C.tropicalis (n:7) | 7(100) | 4(57) | 6(86) | 6(86) | 7(100) | 7(100) |
| C.famata (n:9) | 9(100) | 7(78) | 7(78) | 9(100) | 9(100) | 9(100) |
| C.glabrata (n:9) | 9(100) | 6(67) | 8(89) | 9(100) | 6(67) | 9(100) |
| C.krusei (n:3) | 3(100) | 0(0) | 2(67) | 2(67) | 2(67) | 3(100) |
| C.lusitaniae(n:4) | 4(100) | 4(100) | 4(100) | 4(100) | 4(100) | 4(100) |
| C.kefyr (n:1) | 1(100) | 0(0) | 1(100) | 1(100) | 1(100) | 1(100) |
| C.dublinsiensis (n:1) | 1(100) | 1(100) | 1(100) | 1(100) | 1(100) | 1(100) |

FLS: Flusitozin ,FLK: Flukonazol, VOR: Vorikonazol, AMP-B: Amfoterisin B, KAS: Kapsfungin, MİKA: Mikafungin

Çalışmada bulunan suşların flusitozin, flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B, kapsfungin ve mikafungin için saptanan duyarlılıkları Tablo III'de verilmiştir. Tüm izolatlar flusitozin ve mikafungine duyarlı bulunurken, flukonazole %88, vorikonazole %96, amfoterisin B ve kapsfungine ise %97 oranında duyarlı bulunmuştur. Candida dublinsiensis ve Candida lusitaniae izolatları tüm antifungallere duyarlı iken, Candida kefyr ve Candida krusei suşları flukanazole dirençli olarak tespit edilmiştir.

Tartışma

Candida türlerinin neden olduğu mantar enfeksiyonları, yaygın antibiyotik kullanımı, invaziv tedaviler ve immünsupresan ajan kullanımındaki artışlara bağlı olarak artan bir insidansa sahiptir (7). Ancak tedaviye eklenen

geniş spektrumlu yeni antifungal ajanlara rağmen, Candida enfeksiyonu ve bu enfeksiyonlara ait mortalite oranları azalmamıştır (8). İnvazif candida enfeksiyonların da ileri yaş grubu ve uzayan YBÜ yatış süreleri artan sıklıkla ilişkilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda YBÜ'lerin de Candida türlerinin etken olarak görüldüğü hasta grubu için yaş ortalaması 65-75,1 ± 11,7 yıl olarak bulunmuştur (9-11). Çalışmamızda da benzer şekilde yaş ortalaması 72,04 ± 15,13 yıl olarak bulunmuştur. Önceki çalışmalarda YBÜ ortalama yatış süresinin 8-25,6 ± 12,4 gün arasında değiştiği görülürken bizim çalışmamızda hastaların yatış günü ortalamasının 25,7 ± 19,7 gün olduğu belirlenmiştir (9-11). Candida enfeksiyonları için bilinen en önemli risk faktörleri antibiyotik tedavisi, santral venöz katater uygulamaları, parenteral beslenme, cerrahi girişimler, diabetes mellitus, nörolojik hastalık, nötropeni, üriner

katater uygulanması, malignite öyküsü, prematürite, travma, kalp ve damar hastalıkları, böbrek hastalığı, gastrointestinal hastalık, organ nakli, akciğer hastalığı, HIV, kalıtsal hastalıklar/doğumsal malformasyonlar, pankreas ve karaciğer hastalıkları olarak sayılabilir (12). Çoğu hasta candida enfeksiyonları oluşumu için bir veya daha fazla risk faktörü taşımaktadır. Bu çalışmada sırası ile üriner kateter (%94), mekanik ventilasyon (%84), antibiyotik kullanım öyküsü (%83) ve santral venöz kateter (%70) uygulamaları sık görülen risk faktörleri olmuştur. Brezilya'da yapılan bir çalışmada önceki antibiyotik tedavisi en yaygın risk faktörü (%86,1) olarak belirlenirken, bunu üriner kateterizasyon (%68,3), santral venöz kateter (%59,5), cerrahi işlemler (%54,4), parenteral beslenme (%41,8) ve nötropeni (%13,9) izlemiştir (12). Bir başka çalışmada antibiyotik tedavisi (%86,8), üriner kateterizasyon (%86,3) ve parenteral beslenme (%34,3) en yüksek risk faktörleri olarak gözlemlenmiştir (6). Candida türlerinin oluşturduğu enfeksiyonlar YBÜ'lerinde yatan hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Enfeksiyon gelişen hastalar için mortalite %-28,3-70,7 aralığında değişmektedir (9,10,13). Bizim çalışmamızda mortalite %60 olarak belirlenmiştir. Candida türleri içinde kandidemi ve invaziv kandidiyazisin %50-70'inden sorumlu olan en yaygın bulaşıcı mayadır (14,15). En sık görülen non-albicans Candida türleri C.parapsilosis, C.glabrata ve C.tropicalis'tir (15). Çeşitli klinik örneklerden altı aylık bir süre içinde toplam 68 Candida türünün izole edildiği üçüncü basamak bir bakım merkezinde yürütülen çalışmada; 68 Candida türünün 46'sı (% 67,6) C.albicans, geri kalanı non-albicans candida türleri olarak bulunmuştur. Non-albicans türlerin 12'si (%17,6) C.tropicalis, 6'sı (%8,8) C. parapsilosis ve 4'ü (%5,8) C.glabrata olarak tespit edilmiştir (16). İzolatlar arasında, C.albicans'ın baskın olduğu, Lindberg E. ve ark (17) tarafından yapılan ve 143 hastaya ait 233 izolatın incelendiği çalışmada tüm yaş gruplarında en yaygın tür C.albicans (%65) olarak tanımlanmış, ardından C. glabrata (%19) ve C. parapsilosis (%10) gelmiştir. Üçüncü basamak 22 büyük Avrupa hastanesindeki 23 YBÜ'de gerçekleştirilen, retrospektif çalışmada yine C.albicans en sık (%57) izole edilen tür olarak tanımlanırken; C.glabrata (% 21) ve C.parapsilosis (%13) takip eden türler olmuştur (10). Dünya çapında 41 ülkeden 256.882 Candida izolatı ile yapılan çalışmada, en sık rastlanan beş Candida türü, C.albicans, C.glabrata, C.tropicalis, C.parapsilosis ve C.krusei olup, tüm izolatların %92'sini oluşturmuştur. Ancak bu beş

türün sıklığı ve sıralaması bölgelere göre önemli değişiklik göstermiştir. C.albicans Asya-Pasifik, Avrupa ve Afrika/Ortadoğu bölgelerindeki tüm Candida izolatlarının %67'sini, Latin Amerika'da %51,8 ve Kuzey Amerika'da %48,9'unu oluşturmuştur. Kuzey Amerika'da ikinci sırada (%21,1) izole edilen C. glabrata Latin Amerika'da (%7,4) dördüncü sırada yer almıştır. C.tropicalis, Asya-Pasifik (%11,7) ve Latin Amerika'da (%13,2) diğer bölgelerden (%4,9-7,3) daha fazla tespit edilmiştir (18). Bir çalışmada ise türlerin %51'i C.albicans, % 14'ü C.tropicalis, % 10'u C.parapsilosis olarak belirlenmiştir (19). Çalışmamızda da tüm klinik örneklerden en sık izole edilen tür C.albicans'dır. En sık izole edilen non-albicans Candida türleri ise C.parapsilosis, C.glabrata ve C.famatadır. Kandidemi YBÜ'lerinde takip edilen hastalar için ciddi bir tıbbi sorun olmaya devam etmektedir ve epidemiyoloji coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Daha önce ülkemizde yapılan yapılan bir çalışmada C.albicans kan örneklerinden de en sık (%35,6) izole edilen tür olarak tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla C.parapsilosis (%33,3) ve C.tropicalis (%15,6) izlemiştir (20). Yine bir başka çalışmada Türkiye'de kandidemi kliniği için C.albicans (%75) ve C. glabrata (%11), C.tropicalis (%8) ve C.parapsilosis (%6) türleri izole edilmiş, C. krusei veya C. kefir tespit edilmemiştir (11). 2011-2017 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin araştırıldığı bir çalışmada yine C.albicans en yaygın mantar türü (%46,3) olarak tesbit edilmiş, ardından C. parapsilosis (%19,5), C. glabrata (%15,9) ve C.tropicalis (%14,6) gelmiştir (21). Çalışmamızda kan kültürü örneklerimizden en sık izole edilen tür C.albicans'tır. En sık izole edilen non-albicans Candida türleri ise C. parapsilosis ve C. glabrata olmuştur. Antifungallerin duyarlılık çalışılmadan tedavide kullanılması, dirençli candida izolatların ortaya çıkmasına ve direnç oranlarında artışa neden olmaktadır. Antifungallere karşı gelişen direnci azaltmak ve etkin antifungal tedavi seçeneğini belirlemek için mutlaka in vitro duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir. Asya-Pasifik bölgesinde gerçekleştirilen bir çalışmada C.albicans, C.tropicalis izolatları, flukonazole karşı oldukça duyarlı (>%90) olarak bulunmuş, C.glabrata kompleks izolatları arasında flukonazol direnci (%6,8-15) ve ekinokandin direncinin (%2,1-2,2) prevalans olarak arttığı tespit edilmiştir. Ancak, C tropicalis izolatlarının flukonazole (Çin'de duyarlı olmayan oran %5,7-11,6) veya vorikonazole (Çin'de duyarlı olmayan oran,%5,7-9,6) tümüyle duyarlı olmadığı görülmüştür (22). Üç

yıl boyunca 77 hastaneden kandidemi hastalarına ait toplam 4010 izolatın incelendiği çalışmada *C.albicans* ve *C.parapsilosis* izolatlarının çoğu, tüm antifungal ajanlara duyarlı bulunmuştur (direnç oranı <5%). Ancak takip edilen 3 yıl içinde vorikonazole duyarlılıkta *C. glabrata* için bir azalma görülürken; *C.tropicalis*'te flukonazole direnç oranı üç katına çıkmıştır. Daha az yaygın görülen, *C.pelliculosa* izolatlarının üçte birinden fazlasında flukonazole ve 5-flusitosine karşı direnç ve *C.haemulonii* izolatlarının >56'sında çoklu antifungal direnç tespit edilmiştir (23). Yapılan başka bir çalışmada ise en sık izole edilen mantar türü *C.albicans* olarak tespit edilirken flukonazol ve itrakonazol direncinin arttığı saptanmıştır (24). Ekim 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida*'ların tür dağılımı ve antifungal direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada tüm izolatların için görülen antifungal direnç oranları sırasıyla; flukonazol %14, flusitozin %3, vorikonazol %6, amfoterisin B %5, kaspofungin %6, mikafungin %3 olarak bulunmuştur. *C.albicans* için flukonazol direnç oranı %11 olarak saptanmıştır. *C.kefyr*, *C.lusitaniae* ve *C.tropicalis* izolatlarında antifungal direnç görülmez iken *C.glabrata*'nın antifungal direnç oranı diğer *Candida* türlerine göre yüksek tespit edilmiştir (25).

Sonuç

Candida türleri YBÜ'lerinde yüksek mortalite oranlarına sahip ciddi enfeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır. *Candida* türleri bölgelere göre farklılık gösterir. Farklı *candida* türleri için epidemiyoloji ve antifungal duyarlılık da değişmektedir. Bu sebeple *Candida* enfeksiyonlarında epidemiyolojik faktörlerin belirlenmesi tür düzeyinde tanımlama yapılması ve etken suşun antifungal duyarlılığının belirlenmesi uygun tedaviye karar verilmesi açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30(1):103-124.
2. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373(15):1445-1456.
3. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd,

Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Brazilian J Infect Dis* 2013;17(3):283-312.

4. Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzaei H, Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review. *Biomed. Pharmacother* 2019;109:333-344.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3):309-312.
6. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, Lovero G, De Giglio O, Montagna MT. *Candida* bloodstream infections in Italy: Changing epidemiology during 16 years of surveillance. *Biomed Res Int* 2015;2015: 256580.
7. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(suppl_1):i4-13.
8. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: Antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol* 2016;54(1):1-22.
9. Çetin Ş, Sav H, Çelik İ, Bolat E, Afsar Çağır F, Bulut T, et al. Yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık bakımı ile ilişkili *Candida* enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Türk Hij ve Deney Biyol Derg* 2019;76(2):169-176.
10. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care* 2019;23(1):219.
11. Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Perk Gurun H, Dogru A, Ozben B, Cerikcioglu N, et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of

- candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. *Am J Infect Control* 2017;45(6):e61-e63.
12. Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MEDS. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses* 2018;61(1):11-21.
 13. Gong X, Luan T, Wu X, Li G, Qiu H, Kang Y, et al. Invasive candidiasis in intensive care units in China: Risk factors and prognoses of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* infections. *Am J Infect Control* 2016;44(5):e59-63.
 14. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses* 2015;58(S2):2-13.
 15. Kula Atik T, Duran AÇ. Investigation of *Candida* Species Isolated From Blood Cultures. *Van Tıp Derg* 2021, 28(1): 32-37.
 16. Prabhakaran N, Umamageswaria SSM, Mohan K. Prevalence of Candidial Infections with their Antifungal Susceptibility Pattern in a Tertiary Care Hospital. *J Pure Applied Microbiology* 2016;10(4):3173-3181.
 17. Lindberg E, Hammarström H, Ataollahy N, Kondori N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Sci Rep* 2019;9(1):1-6.
 18. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the artemis disk global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: A 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010;48(4):1366-1377.
 19. Altın N, Cesur S, Yapar Toros G, Koldaş K, Solgun G, Şencan İ. The distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from clinical samples of intensive care unit patients. *Ortadoğu Tıp Derg* 2018; 10(2): 130-134.
 20. Pelit S, Uzun M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarında tür dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *J Med Surg Intensive Care Med* 2016;7(2):49-52.
 21. Xiao Z, Wang Q, Zhu F, An Y. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and mortality risk factors of candidemia among critically ill patients: A retrospective study from 2011 to 2017 in a teaching hospital in China. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:89.
 22. Wang H, Xu YC, Hsueh PR. Epidemiology of candidemia and antifungal susceptibility in invasive *Candida* species in the Asia-Pacific region. *Future Microbiol* 2016;11(11):1461-1477.
 23. Xiao M, Chen SC, Kong F, Xu XL, Yan L, Kong HS, et al. Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Causing Candidemia in China: An Update From the CHIF-NET Study. *J Infect Dis* 2020;221(Suppl 2):S139-S147.
 24. Yıldız Hİ, Berktaş M, Yaman G, Güdücüoğlu H, Çıkman A. The Isolation of *Candida* Species from the Samples That Come From the Patients at Intensive Care Unit and Antifungal Susceptibility. *Van Tıp Derg* 2016; 23(2):143-147
 25. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candidalar*ın tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Turkish J Clin Lab* 2018;8(3):85-90.