

# Albicans-Dışı Candida Türlerinin Flukonazol, İtrakonazol, Vorikonazole İn Vitro Duyarlılığının Referans Sıvı Mikrodilüsyon Yöntem ile Araştırılması: Yeni Türe Özgü Klinik Direnç Sınır Değerleri ve Epidemiyolojik Eşik Değerlerinin Uygulanması

Gülşen HAZIROLAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

## ÖZ

**Amaç:** Hastanemizde en sık izole edilen albicans-dışı Candida türlerinin flukonazol, itraconazol ve vorikonazole in vitro antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Ocak 2013-Haziran 2016 döneminde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastaların klinik örneklerinden izole edilen albicans-dışı Candida izolatları dâhil edilmiştir. İzolatlar, konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS ile tanımlanmıştır. İzolatların in vitro antifungal duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M27-A3) referans sıvı mikrodilüsyon (BMD) yöntemi ile belirlenmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, yeni türe özgü klinik direnç sınır değerleri ve epidemiyolojik eşik değerleri ile yorumlanmıştır.

**Bulgular:** İzolatların tür dağılımı; Candida glabrata (n=37), Candida parapsilosis (n=24), Candida krusei (n=24), Candida tropicalis (n=14), Candida lusitaniae (n=13), Candida kefyr (n=10), Candida guilliermondii (n=2) ve Candida dubliniensis (n=2) şeklindedir. Flukonazol için iki C. glabrata izolatı dirençli, bir C. parapsilosis izolatı doza bağlı duyarlı, itraconazol için bir C. parapsilosis ve bir C. tropicalis izolatı vahşi olmayan tip, vorikonazol için ise bir C. krusei ve iki C. parapsilosis izolatı orta duyarlı ve iki C. glabrata, beş C. kefyr ve üç C. lusitaniae izolatı vahşi olmayan tip olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda, in vitro antifungal duyarlılık profilleri test edilen 126 albicans-dışı Candida izolatında triazol direnci iki izolatta saptanmıştır ve 12 izolat triazolere vahşi olmayan tip olarak değerlendirilmiştir. Bu izolatlarda triazolere çapraz direnç tespit edilmemiştir. Elde edilen bu veriler, tedaviyi doğru yönlendirmek amacıyla albicans-dışı Candida izolatları için her merkezde antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Albicans-dışı Candida, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, antifungal duyarlılık profili

## ABSTRACT

**Investigation of In Vitro Susceptibility of Non-albicans Candida Species Isolated from Clinical Specimens to Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole by Reference Broth Microdilution Method: Application of New Species-Specific Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values**

**Objective:** The aim of this study was to determine in vitro antifungal susceptibility profiles of the most frequently isolated non-albicans Candida species to fluconazole, itraconazole and voriconazole in our hospital.

**Material and Methods:** Non-albicans Candida species isolated from the clinical specimens of patients who were hospitalized in Ankara Training and Research Hospital between January 2013 and June 2016 were included in the study. Isolates were identified by conventional methods and MALDI-TOF MS. In vitro antifungal susceptibilities of isolates were determined by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M27-A3) reference broth microdilution method (BMD). Minimal inhibitor concentration values were evaluated with new species-specific clinical breakpoints and epidemiological cut-off values.

**Results:** The species distribution of the isolates were as follows; C. glabrata (n=37), C. parapsilosis (n=24), C. krusei (n=24), C. tropicalis (n=14), C. lusitaniae (n=13), C. kefyr (n= 10), C. guilliermondii (n=2) and C. dubliniensis (n=2). It was determined that two of C. glabrata isolates were resistant to fluconazole and one C. parapsilosis isolate was dose dependent susceptible to fluconazole, one C. parapsilosis and one C. tropicalis isolates were non-wild type to itraconazole, one C. krusei and two C. parapsilosis isolates were voriconazole intermediate, and two C. glabrata, five C. kefyr and three C. lusitaniae isolates were non-wild type to voriconazole.

**Conclusion:** In our study, 126 non-albicans Candida isolates were tested for in vitro antifungal susceptibility profiles, two isolates were detected as resistant to triazole and 12 isolates were evaluated as non-wild type to triazoles. No cross-resistance was observed for triazoles in these isolates. These data emphasize the necessity of performing antifungal susceptibility tests for non-albicans Candida isolates at each center in order to direct the treatment properly.

**Keywords:** Non-albicans Candida, fluconazole, itraconazole, voriconazole, antifungal susceptibility profile

Alındığı tarih: 21.07.2017

Kabul tarihi: 05.09.2017

Yazışma adresi: Gülşen Hazırolan, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

e-posta: drgulscenetin@yahoo.com

## GİRİŞ

Son yıllarda fungal enfeksiyonlarının görülme sıklığı ciddi olarak artmıştır<sup>(1)</sup>. Hem mukokütanöz hem de yaygın enfeksiyonlarda *Candida albicans* en sık görülen tür olmasına rağmen, *albicans*-dışı *Candida* türlerinin de sıklığı giderek artmaktadır<sup>(2)</sup>. Ağır immüsupresyon, pre-matürite, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve ampirik antifungal ilaç kullanımı gibi birçok faktörün *albicans*-dışı *Candida* türlerinin sıklığındaki artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>(2,3)</sup>. *Albicans*-dışı *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların klinik bulguları genellikle birbirlerinden ayırt edilememektedir, ancak bazı *albicans*-dışı *Candida* türleri yaygın olarak kullanılan antifungal ilaçlara doğal olarak dirençlidir veya direnç kazanabilmektedir<sup>(4)</sup>. Bu nedenle klinik örneklerden *albicans*-dışı *Candida* türleri cins ve tür düzeyinde doğru olarak tanımlanmalı ve antifungal duyarlılık testi uygulanarak in vitro duyarlılık profili belirlenerek antifungal tedaviye yön verilebilmelidir.

*Candida* türlerinin in vitro antifungal duyarlılıklarının tespitinde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından maya için geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi (CLSI, M27-A3) kullanılmaktadır<sup>(5)</sup>. CLSI, 2012'de yeni bir klavuz yayımlayarak, *Candida* türleri için triazol ve ekinokandin direnç sınır değerlerini revize etmiş ve türe özgü klinik direnç sınır değerlerinin kullanılmasını önermiştir<sup>(6)</sup>. *Candida* türleri için, türe özgü klinik direnç sınır değerleri bulunmayan antifungallerde ise epidemiyolojik eşik değerlerinin (EED) kullanılması önerilmektedir<sup>(6-8)</sup>.

Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *albicans*-dışı *Candida* türlerinin flukonazol itra-konazol ve vorikonazol gibi sık kullanılan antifungal ajanlara in vitro duyarlılıklarının, referans sıvı mikrodilüsyon yöntem ile, CLSI tarafından önerilen yeni türe özgü klinik direnç sınır

değerleri ve EDD uygulanarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2013-Haziran 2016 tarihlerinde döneminde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerden izole edilen (44 idrar, 36 kan, 18 balgam/BAL/DTA, 18 vajinal akıntı, 5 püy, 4 nefrostomi, 1 BOS) 126 *albicans*-dışı *Candida* kökeni dâhil edilmiştir. İzolatlar, germ tüp oluşturma özelliği, koloni morfolojisi, mısır unu-Tween-80 besiyerindeki mikroskopik görünümü ve matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, Bruker, Almanya) ile tanımlanmıştır.

**Antifungal Duyarlılık Testleri:** İzolatların flukonazol, itra-konazol ve vorikonazole in vitro antifungal duyarlılıkları CLSI tarafından önerilen M27-A3 mikrodilüsyon yöntemiyle çalışılmıştır<sup>(5)</sup>. Bu amaçla, besiyeri olarak l-glutaminli, sodyum bikarbonatsız morfolinopropansulfonik asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyeri (pH:7.0) kullanılmıştır. Flukonazol (Pfizer, ABD) için 0.125-64 µg/ml; itra-konazol (Merck, ABD) için 0.015-8 µg/ml, vorikonazol (Pfizer, ABD) için de 0.015-8 µg/ml konsantrasyon arasında değişen çift kat seri sulandırımı ile 96 çukurlu U tabanlı mikrop-laklar hazırlanmıştır. Kalite kontrolde *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 suşları kullanılmıştır.

**Sonuçların Değerlendirilmesi:** Mikroplaklar 37°C'de 24 saatlik inkubasyon süreleri sonunda, çıplak gözle değerlendirilerek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir. Antifungal içermeyen kontrol kuyucuğundaki üremeye kıyasla üremenin %50 azalma gösterdiği kuyucuktaki en düşük antifungal konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilmiştir.

Antifungal duyarlılık kategorileri, CLSI tarafından revize edilen yeni türe özgü klinik direnç sınır değerlerine göre saptanmıştır<sup>(6)</sup>. Klinik direnç sınır önerisi olmayan *albicans*-dışı *Candida* türleri ve antifungaller için ise Pfaller ve Diekema'nın<sup>(7)</sup> belirttiği EED kullanılmıştır. *Albicans*-dışı *Candida* türlerinde flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol için klinik direnç sınır değerleri ve EED Tablo 1'de sergilenmiştir<sup>(6,7)</sup>.

## BULGULAR

İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS ile tanımlanmıştır. En sık izole edilen *albicans*-dışı *Candida* türü *Candida glabrata* (n=37) olarak saptanmış, bunu *C. parapsilosis* (n=24), *C. krusei* (n=24), *Candida tropicalis*

(n=14), *Candida lusitanae* (n=13), *Candida kefir* (n=10), *Candida guilliermondii* (n=2) ve *Candida dubliniensis* (n=2) izlemiştir. Tablo 2'de *albicans*-dışı *Candida* izolatlarının CLSI mikrodilüsyon yöntemi ile flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol için, yeni CLSI türe özgü klinik direnç sınır değerleri ve EED'ne göre 24 saate elde edilen MİK aralığı, MİK<sub>90</sub>, MİK<sub>50</sub> değerleri özetlenmiştir. MİK<sub>90</sub> değeri dokuzdan daha az sayıda olan *albicans*-dışı *Candida* izolatlarında belirlenememiştir. *Albicans*-dışı *Candida* türlerinde flukonazol MİK<sub>90</sub> değerleri, itrakonazol ve vorikonazolden daha yüksek bulunmuştur. *C. glabrata*'da flukonazol MİK<sub>90</sub> değerleri, test edilen diğer *albicans*-dışı *Candida* türlerine göre daha yüksek saptanmıştır.

**Tablo 1.** *Albicans*-dışı *Candida* türlerinde flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol için epidemiyolojik eşik değerleri ve klinik direnç sınır değerleri<sup>(6,7)</sup>.

<i>Candida</i> türü	Antifungal ajan	Epidemiyolojik eşik değerleri (µg/ml)		Klinik direnç sınır değerleri (µg/ml)			
		Vahşi tip	Vahşi olmayan tip	Duyarlı	Doza bağlı duyarlı <32	Orta duyarlı	Dirençli >64
<i>Candida glabrata</i>	Flukonazol	<32	>32				
	İtrakonazol	<2	>2				
	Vorikonazol	<0.5	>0.5				
<i>Candida krusei</i>	Flukonazol	<64	>64				
	İtrakonazol	<1	>1				
	Vorikonazol	<0.5	>0.5	<0.5		1	>2
<i>Candida parapsilosis</i>	Flukonazol	<2	>2	<2	4		>8
	İtrakonazol	<0.5	>0.5				
	Vorikonazol	<0.12	>0.12	<0.12		0.25-0.5	>1
<i>Candida tropicalis</i>	Flukonazol	<2	>2	<2	4		>8
	İtrakonazol	<0.5	>0.5				
	Vorikonazol	<0.06	>0.06	<0.12		0.25-0.5	>1
<i>Candida lusitanae</i>	Flukonazol	<2	>0.5				
	İtrakonazol	<0.5	>0.5				
	Vorikonazol	<0.03	>0.03				
<i>Candida kefir</i>	Flukonazol	<1	>1				
	İtrakonazol	-	-				
	Vorikonazol	<0.015	>0.015				
<i>Candida dubliniensis</i>	Flukonazol	<0.5	>0.5				
	İtrakonazol	<0.25	>0.25				
	Vorikonazol	<0.03	>0.03				
<i>Candida guilliermondii</i>	Flukonazol	<8	>8				
	İtrakonazol	<1	>1				
	Vorikonazol	<0.25	>0.25				

**Tablo 2.** Flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol için elde edilen MİK değerleri (24 saat).

Candida türü	n	Flukonazol			İtrakonazol			Vorikonazol		
		MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK aralığı	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<i>Candida glabrata</i>	37	0.125-64	4	16	<0.015-1	0.25	1	<0.015-1	0.06	0.25
<i>Candida krusei</i>	24				0.03-1	0.25	1	0.03-1	0.03	0.125
<i>Candida parapsilosis</i>	24	0.125-4	0.5	1	<0.015-1	0.125	0.5	<0.015-0.5	0.015	0.25
<i>Candida tropicalis</i>	14	0.125-2	0.12	2	<0.015-1	0.25	0.5	<0.015-0.25	0.015	0.125
<i>Candida lusitanae</i>	13	0.125-2	0.125	0.5	<0.015-2	0.03	0.125	<0.015-0.5	0.03	0.25
<i>Candida kefir</i>	10	0.25-0.5	0.25	0.5	<0.015-1	0.125	0.5	<0.015-0.5	0.125	0.125
<i>Candida dubliniensis</i>	2	0.015-0.125			0.125-0.25			0.25-0.25		
<i>Candida guilliermondii</i>	2	1-2			0.03-0.125			<0.015-0.015		

**Tablo 3.** Flukonazol, itrakonazol ve vorikonazole dirençli veya vahşi olmayan duyarlılık profilinde saptanan izolatlar.

Dirençli veya vahşi olmayan profil	İzolat sayısı (n, %)
<b><i>Candida glabrata</i> (n=37)</b>	
Flukonazol	2 (%5.4)
Vorikonazol	2 (%5.4)
<b><i>Candida parapsilosis</i> (n=24)</b>	
İtrakonazol	1 (%4.1)
<b><i>Candida tropicalis</i> (n=14)</b>	
İtrakonazol	1 (%7.1)
<b><i>Candida lusitanae</i> (n=13)</b>	
Vorikonazol	3 (%23)
<b><i>Candida kefir</i> (n=10)</b>	
Vorikonazol	5 (%50)

Mikrodilüsyon ile elde edilen MİK değerlerine göre, flukonazole iki (%5.4) *C. glabrata* izolatı dirençli, bir (%4.1) *C. parapsilosis* izolatı doza bağlı duyarlı, itrakonazole bir (%4.1) *C. parapsilosis* ve bir (%7.1) *C. tropicalis* izolatı vahşi olmayan tip (MİK>EDD), vorikonazole ise bir (%4.1) *C. krusei* ve iki (%8.3) *C. parapsilosis* izolatı orta duyarlı ve iki (%5.4) *C. glabrata*, beş (%50) *C. kefir* ve üç (%23) *C. lusitanae* izolatı vahşi olmayan tip (MİK>EDD) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Son yıllarda fungal enfeksiyonların insidansı, tıbbi teknolojideki ilerlemelere bağlı olarak ciddi hastalığı bulunan hastaların sağ kalımının uzamasıyla artmıştır<sup>(9)</sup>. Fungal enfeksiyonlar yüksek

mortalite oranları ile seyrederek ve sağlık sistemlerine ciddi maliyet getirirler<sup>(10)</sup>. Fungal enfeksiyon etkeninin doğru olarak tanımlanması ve in vitro antifungal duyarlılık profilinin belirlenmesi hastanın tedavisine önemli katkılar sağlamaktadır. Fungal enfeksiyonların etyolojisinde *C. albicans* ilk sırayı almakla birlikte, son yıllarda *albicans*-dışı *Candida* türleri ile gelişen enfeksiyon sayısında artış söz konusudur<sup>(11)</sup>. *Albicans*-dışı *Candida* türlerinin kendi içinde sıralaması, fungal enfeksiyonun bölgesine, gözleendiği merkeze ve coğrafyaya göre değişmektedir<sup>(11,12)</sup>. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da kandidemi olgularında en sık izole edilen *albicans*-dışı *Candida* türü *C. glabrata* olarak bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Güney Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde ise kandidemi olgularında en sık izole edilen *albicans*-dışı *Candida* türü *C. parapsilosis* olarak saptanmıştır<sup>(13,14)</sup>. Ülkemizde ise farklı merkezlerde kandidemi olgularında ve diğer olgularda, en sık izole edilen *albicans*-dışı *Candida* türleri, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* arasında değişmektedir<sup>(15-18)</sup>. Çalışmamızda ise klinik örneklerden en sık izole edilen *albicans*-dışı *Candida* türü *C. glabrata* olduğu saptanmıştır.

*Albicans*-dışı *Candida* türlerinde antifungal tedaviye dirençli kökenlerin ortaya çıkması in vitro antifungal duyarlılık testlerinin önemini bir kez daha vurgulamıştır<sup>(19-21)</sup>. Ayrıca *Albicans*-dışı *Candida* türlerinin in vitro antifungal duyarlılık paternleri merkezler, bölgeler arası farklı

lıklar da gösterebilmektedir<sup>(19)</sup>. 2012 yılında CLSI en sık karşılaşılan *albicans*-dışı *Candida* türlerinde (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*) flukonazol, vorikonazol ve ekino-kandinler için, yeni klinik direnç sınır değerlerini, MİK dağılımına, farmokinetik, farmadina-mik, EED ve MİK değerlerine dayalı olarak elde edilen klinik sonuçlara göre belirlemiştir<sup>(6)</sup>. Ancak yeni belirlenen klinik direnç sınır değerleri, önceki klinik direnç sınır değerlerine göre daha düşüktür ve bu da önceki klinik direnç sınır değerlerine göre duyarlı olan izolatların dirençli veya doza bağlı duyarlı veya orta duyarlı olarak saptanmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda flukonazole iki (%5.4) *C. glabrata* izolatı dirençli, bir (%4.1) *C. parapsilosis* izolatı doza bağlı duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, eski klinik direnç sınır değerlerini kullanarak, Gürcüoğlu ve ark.<sup>(18)</sup> kandidemi olgularından izole edilen 26 *C. glabrata* izolatının birinde (%3.8) ve 193 *C. parapsilosis* izolatının birinde (%0.5) flukonazol direnci saptamışlardır. Çekin ve ark.<sup>(16)</sup> çeşitli klinik örneklerden izole edilen *C. glabrata* izolatlarının ikisini flukonazole dirençli (%9.1), *C. parapsilosis* izolatlarının ise birini (%3.6) dirençli, birini de (%3.5) doza bağlı duyarlı olarak bildirmişlerdir. Karabıçak ve ark.<sup>(22)</sup> ise yeni türe özgü klinik direnç sınır değerlerini kullanarak, kan kültürlerinden izole edilen edilen *C. glabrata* izolatlarının birini (%4.7) flukonazol dirençli, *C. parapsilosis* izolatlarının ise birini (%3.2) dirençli, birini de (%3.2) doza bağlı duyarlı olarak bildirmişlerdir. Yeni türe özgü klinik direnç sınır değerlerini kullanarak, Pfaller ve ark.<sup>(12)</sup> ABD'nde 33 farklı merkezden izole ettikleri 1694 *albicans*-dışı *Candida* izolatında flukonazol direncini *C. glabrata*, *C. parapsilosis* izolatlarında sırası ile %10, %4 olarak saptamışlardır. Castanheira ve ark.<sup>(23)</sup> ise 31 farklı ülkeden elde ettikleri 1514 *Candida* türünde flukonazol direncini *C. glabrata*, *C. parapsilosis* izolatlarında sırası ile %12, %2.3 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda belir-

lenen *C. glabrata* flukonazol direnç oranı, ülkemizden bildirilen oranlar ile uyumludur, yurt dışından bildirilen oranlardan ise daha düşüktür. Ayrıca çalışmamızda *C. glabrata*'da flukonazolün in vitro aktivitesi (MİK<sub>90</sub>:16 µg/ml), diğer *albicans*-dışı *Candida* türlerinden daha düşük saptanmıştır. Ülkemizden ve yurt dışından bildirilen *C. parapsilosis* flukonazol direnç oranları birbirine benzer oranlardadır. Bizim bulgularımızda ise *C. parapsilosis* flukonazol direnci saptanmamıştır<sup>(12,16,18,22,23)</sup>.

*Albicans*-dışı *Candida* türlerinin in vitro itrakonazol duyarlılık profili, yeni klinik direnç sınır değeri ile belirlenemediğinden, çalışmamızda MİK değerleri EDD göre yorumlanmıştır ve itrakonazole bir (%4.1) *C. parapsilosis* ve bir (%7.1) *C. tropicalis* izolatı vahşi olmayan tip (MİK > EDD) olarak saptanmıştır<sup>(7)</sup>. Ülkemizde, Küçükateş ve ark.<sup>(15)</sup> yeni klinik direnç sınır değerlerine göre *albicans*-dışı *Candida* türlerinde beş *C. glabrata* izolatının ikisinde ve on iki *C. tropicalis* izolatının üçünde itrakonazol direnci saptamışlardır. Gültekin ve ark.<sup>(24)</sup> ise *albicans*-dışı *Candida* türlerinde beş *C. glabrata* izolatının üçünde itrakonazol direnci belirlemişlerdir. Xiao ve ark.<sup>(19)</sup> 1072 *albicans*-dışı *Candida* türünde, EDD kullanarak, itrakonazole yalnızca *C. glabrata* (%9.2) ve *C. tropicalis* (%1.3) izolatlarında vahşi olmayan tip (MİK>EDD) tespit etmişlerdir. Pfaller ve ark.<sup>(25)</sup> ise 131 *albicans*-dışı *Candida* türünde itrakonazolün in vitro duyarlılığını değerlendirdiklerinde *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izolatlarında sırası ile %9.4, %3.4 ve %3 üç oranında vahşi olmayan tip (MİK>EDD) saptamışlardır. Çalışmamızda da, ülkemizde ve dünyada itrakonazol direncinin sık gözleendiği *albicans*-dışı *Candida* türlerinde (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), itrakonazole vahşi olmayan tip (MİK>EDD) belirlenmiştir.

*Albicans*-dışı *Candida* türlerinde, vorikonazol için yeni klinik direnç sınır değeri, yalnızca *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* için

belirlenmiştir<sup>(6)</sup>. Çalışmamızda, vorikonazol için vahşi olmayan tip (MİK>EDD) iki (%5.4) *C. glabrata*, beş (%50) *C. kefyr* ve üç (%23) *C. lusitaniae* izolatında belirlenmiştir. Ayrıca bir (%4.1) *C. krusei* ve iki (%8.3) *C. parapsilosis* izolatı da orta duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Pfaller ve ark.<sup>(26)</sup> SENTRY antimikrobiyal sürveyans program kapsamında 280 *albicans*-dışı *Candida* türünde *C. glabrata* izolatlarında vorikonazole vahşi olmayan tip (MİK>EDD) oranını %11, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* izolatlarında ise vorikonazole direnç oranını sırası ile %4.3, %5.9 olarak saptamışlardır. Ayrıca *C. parapsilosis* izolatlarında %1.1 oranında vorikonazole orta duyarlılık belirlenmiştir. Castanheira ve ark.<sup>(23)</sup> yine SENTRY antimikrobiyal sürveyans program kapsamında *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* izolatlarında vorikonazole direnç oranını sırası ile %0.9, %12.3 olarak, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* izolatlarında vorikonazole vahşi olmayan tip (MİK>EDD) oranını sırası ile %12, %12.5 olarak ve vorikonazole orta duyarlılık oranını *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* izolatlarında sırası ile %0.9, %1.7 olarak bildirmişlerdir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda, *albicans*-dışı *Candida* türlerinde vorikonazol duyarlılığı için farklı oranlar verilmiştir<sup>(19,23,26)</sup>. Çalışmamızda *albicans*-dışı *Candida* türleri arasında vorikonazole vahşi olmayan tip (MİK > EDD), en fazla *C. kefyr* izolatlarında saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *albicans*-dışı *Candida* türlerinde, vorikonazol için eski klinik direnç sınır değerleri kullanılmış ve vorikonazole in vitro direnç bildirilmemiştir<sup>(15-18,24)</sup>. Vorikonazol direncinin bildirilmemesinin nedeninin eski klinik direnç sınır değerlerinin kullanımını ile ilişik olabileceği düşünülmüştür. Ancak Karabıçak ve ark.<sup>(22)</sup> yeni klinik direnç sınır değerlerine göre *albicans*-dışı *Candida* türlerinde vorikonazol direnç oranlarını saptadıkları çalışmalarında vorikonazole, direnç iki (%7.6) *C. tropicalis* izolatında ve vahşi olmayan tip (MİK>EDD) beş (%23.8) *C. glabrata*, üç

(%18.7) *C. lusitaniae* ve bir (%11.1) *C. kefyr* izolatında belirlemişlerdir. Çalışmamız *albicans*-dışı *Candida* türlerinde vorikonazol in vitro duyarlılık sonuçları Karabıçak ve ark.'nın<sup>(22)</sup> çalışmaları ile uyumludur.

Sonuç olarak, bu çalışma *albicans*-dışı *Candida* türlerinin in vitro triazol duyarlılığı yeni türe özgü direnç sınır değerleri ile belirlemiştir. İn vitro triazol duyarlılığı *albicans*-dışı *Candida* türleri arasında ve merkezler arasında farklılık gösterebileceği için, her merkezde antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliğini bir kez daha vurgulamıştır. İn vitro dirençli ve vahşi olmayan tip olarak saptanan izolatların klinik sonuçlarını gösterildiği in vivo çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
2. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial *Candida* infections. Chest. 2003;123(Suppl 5):S500-3. [https://doi.org/10.1378/chest.123.5\\_suppl.500S](https://doi.org/10.1378/chest.123.5_suppl.500S)
3. 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(Pt 1):10-24. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.045054-0>
4. Sullivan DJ, Henman MC, Moran GP, et al. Molecular genetic approaches to identification, epidemiology and taxonomy of non-*albicans Candida* species. J Med Microbiol. 1996;44(6):399-408. <https://doi.org/10.1099/00222615-44-6-399>
5. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A3. 3rd ed. CLSI, Wayne: ABD, 2008.
6. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 4th Informational Supplement. M27-S4, CLSI, Wayne: ABD, 2012.
7. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol. 2012;50(9):2846-56. <https://doi.org/10.1128/JCM.00937-12>
8. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D, CLSI Subcommittee for Antifungal

- Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. Drug Resist Updat. 2010;13(6):180-195.  
<https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.09.002>
9. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med. 2006;34(3):857-63.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000201897.78123.44>
  10. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. Clin Infect Dis. 2012;55(10):1352-61.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cis697>
  11. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. Front Microbiol. 2017;12:2173.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02173>
  12. Pfaller MA, Jones RN, Castanheira M. Regional data analysis of *Candida non-albicans* strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006-2011. Mycoses. 2014;57(10):602-11.  
<https://doi.org/10.1111/myc.12206>
  13. Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. bloodstream isolates from Latin American hospitals. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003;98(3):401-5.  
<https://doi.org/10.1590/S0074-02762003000300020>
  14. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Espinosa C, et al. Nosocomial candidemia at a general hospital: the change of epidemiological and clinical characteristics. A comparative study of 2 cohorts (1993-1998 versus 2002-2005). Rev Iberoam Micol. 2009;26(3):184-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.02.003>
  15. Küçükates E, Gültekin NN, Alisan Z, Hondur N, Öztürk R. Identification of *Candida* species and susceptibility testing with Sensititre YeastOne microdilution panel to 9 antifungal agents. Saudi Med J. 2016;37(7):750-7.  
<https://doi.org/10.15537/smj.2016.7.13412>
  16. Çekin Y, Pekintürk N, Cekin AH. Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımı ve antifungal direnç oranlarının değerlendirilmesi. J Clin Anal Med. 2015;6(1):8-11.
  17. Yiğit N, Aktaş E. Amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazolünün kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerine karşı antifungal aktivitesinin mikrodilüsyon ve disk diffüzyon yöntemleri ile belirlenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2014;71(3):131-40.
  18. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. Epidemiol Infect. 2010;138(9):1328-35.  
<https://doi.org/10.1017/S0950268809991531>
  19. Xiao M, Fan X, Chen SC, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance. Antimicrob Chemother. 2015;70(3):802-10.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dku460>
  20. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. Clin Microbiol Infect. 2014;20(7):698-705.  
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12440>
  21. Fothergill AW, Sutton DA, McCarthy DI, Wiederhold NP. Impact of new antifungal breakpoints on antifungal resistance in *Candida* species. J Clin Microbiol. 2014;52(3):994-7.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.03044-13>
  22. Karabıçak N, Alem N. *Candida* türlerinin triazol antifungal duyarlılık profilleri: Antifungal direncin belirlenmesinde yeni CLSI türe özgü klinik direnç sınır değerleri ve epidemiyolojik eşik değerlerinin uygulanması. Mikrobiyol Bul. 2016;50(1):122-32.  
<https://doi.org/10.5578/mb.10682>
  23. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY antifungal surveillance program (2013). Diagn Microbiol Infect. Dis. 2016;85(2):200-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.009>
  24. Gültekin B, Eyigör M, Tiryaki Y, Kırdar S, Aydın N. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarında antifungal duyarlılığın ve bazı virülans faktörlerinin araştırılması ve RAPD-PCR ile genotiplendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):306-17.
  25. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Jones RN. In vitro antifungal susceptibilities of isolates of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. from China to nine systemically active antifungal agents: data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program, 2010 through 2012. Mycoses. 2015;58(4):209-14.  
<https://doi.org/10.1111/myc.12299>
  26. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. Activity of a long-acting echinocandin (cd101) and seven comparator antifungal agents tested against a global collection of contemporary invasive fungal isolates in the SENTRY 2014 Antifungal Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):pii:e02045-16.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.02045-16>