

# Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Özge KILINÇEL\*<sup>Ⓜ</sup>, Nida AKAR\*\*<sup>\*,Ⓜ</sup>, Zeynep Dilara KARAMURAT\*\*\*<sup>Ⓜ</sup>, Emel ÇALIŞKAN\*\*\*<sup>Ⓜ</sup>  
Şükrü ÖKSÜZ\*\*\*<sup>Ⓜ</sup>, Cihadiye Elif ÖZTÜRK\*\*\*<sup>Ⓜ</sup>, İdris ŞAHİN\*\*\*<sup>Ⓜ</sup>

\*Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Düzce

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce

## ÖZ

**Amaç:** *Candida* türleri, insanlarda en sık enfeksiyona neden olan fungal patojenler olup, son yıllarda tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere paralel olarak gittikçe önemleri artmaktadır. Bu çalışmada, retrospektif olarak kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2012-Mart 2018 döneminde Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinde belirlenen maya üremeleri, koloni morfolojisi, germ tüp oluşumu, mısır unu-Tween 80 agar'da mikroskopik görünüşleri ve VITEK 2 Compact otomatize identifikasyon sistemi ile tiplendirilmiştir. Amfoterisin B, vorikonazol, flukonazol ve mikafungin duyarlılıkları aynı otomatize sistem ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Toplam 81 *Candida* izolatının %55'i *Candida albicans*, %18'i *Candida parapsilosis*, %12'si *Candida glabrata*, %12'si *Candida tropicalis*, %2'si *Candida lipolytica* ve %1'i *Candida kefyr* olarak tanımlanmıştır. İzolatların %7'si amfoterisin B'ye, %12'si vorikonazole, %11'i flukonazole, %19'u mikafungine dirençli olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda, en sık izole edilen köken *Candida albicans*, non-*albicans Candida* türlerinde ise *C. parapsilosis* olmuştur. İzolatların antifungal direnç oranlarının türler arasında oldukça farklı olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum kandidemi gibi invaziv enfeksiyonlarda, *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerektiğini, duyarlılık testi ile *Candida*'ların antifungal direnç profilleri belirlenerek ampirik tedavide yol gösterici olacağını düşündürmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Antifungal duyarlılık, *Candida* türleri, kan kültürü, kandidemi

## ABSTRACT

**The Distribution and Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species Isolated from Blood Cultures**

**Objective:** *Candida* species are the most common fungal pathogens causing infection in human beings, and their importance is increasing in parallel with the developments in diagnosis and treatment approaches in recent years. In this study, it was aimed to determine retrospectively the distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from blood cultures.

**Material and Methods:** Yeast growth in blood cultures sent to Microbiology Laboratory of Düzce University, Research and Training Hospital, during January 2012-March 2018 period, were identified by germ tube formation, microscopic appearance on corn meal-Tween 80 agar and typing was performed using VITEK 2 Compact automated identification system. Susceptibilities of amphotericin B, voriconazole, fluconazole and micafungin were determined using the same automated system.

**Results:** A total of 81 *Candida* isolates were identified as *Candida albicans* (55%), *Candida parapsilosis* (18%), *Candida glabrata* (12%), *Candida tropicalis* (12%), *Candida lipolytica* (2%) and *Candida kefyr* (1%). Of the isolates 7% were found to be resistant to amphotericin B, 12% to voriconazole, 11% to fluconazole, 19% to micafungin.

**Conclusion:** In conclusion, in our study, the most frequently isolated species was *C. albicans* and among the non-*albicans Candida* species it was *C. parapsilosis*. It was observed that the antifungal resistance rates of isolates are quite different among species. This suggests that *Candida* species should be identified at the species level and antifungal susceptibility tests should be performed in invasive infections such as candidiasis and determining the antifungal resistance profiles of *Candida* species will guide the empirical therapy.

**Keywords:** Antifungal susceptibility, *Candida* species, blood culture, candidemia

Alındığı tarih: 04.06.2018

Kabul tarihi: 05.10.2018

**Yazarların ORCID bilgileri:**

Özge Kılınçel ✉ 0000-0003-1872-6670, Nida Akar 0000-0001-6524-8224, Zeynep Dilara Karamurat 0000-0001-5033-1527,

Emel Çalışkan 0000-0002-9451-7865, Şükrü Öksüz 0000-0002-4893-5564, Cihadiye Elif Öztürk 0000-0002-4330-2864,

İdris Şahin 0000-0001-6203-5039

## GİRİŞ

*Candida* türleri doku ve organ transplantasyonu gibi cerrahi girişimlerin sayısındaki artış, uzun süre ve fazla sayıda antibiyotik kullanımı, malign hastalıklar nedeniyle uygulanan immun sistemi baskılayıcı tedaviler, santral venöz kateter uygulaması, total parenteral beslenme gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında da önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen fırsatçı patojenler hâline gelmişlerdir<sup>(1)</sup>. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri arasında *Candida* türleri dördüncü sırada yer almaktadır<sup>(2,3)</sup>. Kandidemi oldukça yüksek mortaliteye sahip bir klinik tablodur<sup>(4)</sup>. Kandidemi etkenleri coğrafi bölgele göre değişkenlik göstermekle birlikte, en sık olarak *Candida albicans* izole edilmektedir, ancak son dönemlerde *albicans* dışı türlerin izolasyonunda da artış gözlenmektedir<sup>(5,6)</sup>.

Günümüzde ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, fırsatçı fungal patojenlerin antifungal ilaçlara direnç oranlarında belirgin artışa yol açmaktadır. Ayrıca farklı *Candida* türlerinin antifungal ilaçlara direnç oranları son derece değişkendir<sup>(7,8)</sup>. Bu nedenle uygun antifungal tedavinin planlanabilmesi amacıyla tür düzeyinde tanımlamanın yapılması ve antifungal duyarlılık paterninin belirlenmesi son derece önem göstermektedir<sup>(9)</sup>.

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na servis ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının belirlenerek, ampirik antifungal tedavide yol gösterici olması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2012-Mart 2018 tarihleri arasında gönderilen

kan kültürü sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatan, tüm hastalardan aseptik şartlarda alınıp uygun şişelerde gönderilen kan örnekleri, BACTEC otomatik kan kültür cihazında (Becton Dickinson, ABD) inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresince üreme sinyali veren şişelerden, Gram boyama yapılmıştır. Gram boyamasında maya hücreleri gözlenen örnekler, %5 koyun kanlı agar (HiMedia, Hindistan) ve Sabouraud dekstroz agar (HiMedia, Hindistan) besiyerine ekilerek 37°C'de, 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonucunda üreme saptanan maya izolatlarının, germ tüp testi, mısır unu-Tween 80 agarda (HiMedia, Hindistan) morfolojik görünümü ve VITEK 2 Compact (BioMérieux, Fransa) tam otomatize identifikasyon sistemi YST kartları kullanılarak tür düzeyinde tanımlamaları gerçekleştirilmiştir. İzolatların, amfoterisin B, vorikonazol, flukonazol ve mikafungin duyarlılıkları ise VITEK 2 Compact tam otomatize identifikasyon sistemi, AST-YS07 antifungal duyarlılık kartları kullanılarak belirlenmiştir. Mikafungin duyarlılık sonucu Ocak 2015-Mart 2018 tarihleri arasında izole edilen 53 *Candida* kökeninde araştırılmıştır. Bu çalışmada, antifungal duyarlılık tespit yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlanmadığından, referans yöntem olan broth mikrodilüsyon yöntemiyle %90'dan fazla uyum gösteren VITEK 2 Compact tam otomatize sistem kullanılmıştır<sup>(10-12)</sup>. Referans yöntem yerine kullanılma nedeni ise referans yöntem ile ortalama 48 saatte sonuç alınabilirken, bu yöntemle yaklaşık 18 saatte sonuç alınması ve identifikasyon ile antifungal duyarlılık testlerinin bir arada yapılabilmesidir. Sonuçlar, Ocak 2016 tarihinden önce izole edilen kökenler için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Ocak 2016 tarihinden sonra izole edilen kökenler için ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kılavuzuna uygun olarak değerlendirilmiştir<sup>(13,14)</sup>. CLSI kılavuzunda amfoterisin B için belirli bir yorumlayıcı sınır değeri olmamasına rağmen,

*Candida* türlerinin %94-99'unun 1 µg/ml amfoterisin B konsantrasyonunda inhibe olmaları göz önüne alınarak direnç profili belirlenmiştir<sup>(15)</sup>. Aynı hastadan izole edilen yineleyen izolatlar çalışmaya alınmamıştır.

## BULGULAR

Düzce Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2012-Mart 2018 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinde *Candida* türleri üreyen 29'u (%36) kadın, 52'si (%64) erkek hastaya ait toplam 81 örnek incelenmiştir. Örneklerin 70'inin (%86) yoğun bakım ünitesi, 11'inin (%14) ise serviste yatan hastalardan gönderildiği belirlenmiştir. İzolatların %55'i *C. albicans*, %18'i *Candida parapsilosis*, %12'si *Candida glabrata*, %12'si *Candida tropicalis*, %2'si *Candida lipolytica* ve %1'i *Candida kefyr* olarak saptanmıştır. *Candida* türlerinin yaşa ve servislere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Antifungal duyarlılık testi, amfoterisin B, vorikonazol ve flukonazol için 81 izolatın hepsine mikafungin için Ocak 2015 tarihinden sonra izole edilen 53 izolata uygulanmıştır. Amfoterisin B'ye dirençli dört *C. albicans* (%9), birer *C. parapsilosis* (%7) ve *C. glabrata* (%10) olmak üzere toplam altı izolat; vorikonazole dirençli altı *C. albicans* (%14), iki *C. glabrata* (%20), birer *C. parapsilosis* (%7) ve *C. tropicalis* (%10) olmak üzere toplam 10 izolat; flukonazole dirençli beş *C. albicans* (%11), iki *C. glabrata* (%20), birer *C. parapsilosis* (%7) ve *C. tropicalis* (%10) olmak üzere toplam dokuz izolat, doza bağımlı duyarlı beş *C. glabrata* (%50) ve bir *C. albicans* (%2) olmak üzere toplam altı izolat saptanmıştır. Ayrıca mikafungine dirençli altı *C. albicans* (%21), dört *C. glabrata* (%57) olmak üzere 10 izolat ve orta duyarlı bir *C. parapsilosis* (%10) izole edilmiştir (Tablo 2). Antifungal direnç oranlarının yıllara göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. *Candida* türlerinin yaşa ve klinik servislere göre dağılımı (n).

<i>Candida</i> Türleri	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. lipolytica</i>	<i>C. kefyr</i>	Toplam
<b>Yaş</b>							
0-18	3	-	1	-	-	-	4
19-64	19	4	5	2	-	-	30
≥65	22	10	4	8	2	1	47
<b>Klinik</b>							
YBÜ*	36	14	8	9	2	1	70
Servis	8	-	2	1	-	-	11
Toplam	44	14	10	10	2	1	81

YBÜ\*: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 2. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları (n).

Antifungal İlaçlar	<i>C. albicans</i> (n=44)			<i>C. parapsilosis</i> (n=14)			<i>C. glabrata</i> (n=10)			<i>C. tropicalis</i> (n=10)			Diğer türler* (n=3)		
	H	DBD	D	H	DBD	D	H	DBD	D	H	DBD	D	H	DBD	D
Amfoterisin B	40	-	4	13	-	1	9	-	1	10	-	-	3	-	-
Vorikonazol	38	-	6	13	-	1	8	-	2	9	-	1	3	-	-
Flukonazol	38	1	5	13	-	1	3	5	2	9	-	1	3	-	-
Mikafungin	22	-	6	9	1	-	3	-	4	7	-	-	2	-	-

\*:*C. lipolytica* (n=2), *C. kefyr* (n=1).

\*\*:*Mikafungin* için antifungal duyarlılık testi Ocak 2015 tarihinden sonra izole edilen 53 izolat için çalışılmıştır.

AMB: Amfoterisin B, VOR: Vorikonazol, FLU: Flukonazol, MİK: Mikafungin, H: Hassas, DBD: Doza bağımlı duyarlı, D: Dirençli.

**Tablo 3. Antifungal direnç oranlarının yıllara göre dağılımı (n,%).**

Yıl	Amfoterisin B		Vorikonazo l		Flukonazol		Mikafungin	
	D	DBD	D	DBD	D	DBD	D	DBD
2012 (n=14)	1 (7)	-	-	-	-	1 (7)	-	-
2013 (n=10)	-	-	-	-	-	1 (10)	-	-
2014 (n=4)	-	-	1 (25)	-	-	-	-	-
2015 (n=10)	-	-	2 (20)	-	2 (20)	1 (10)	2 (20)	-
2016 (n=15)	2 (13)	-	1 (7)	-	1 (7)	2 (13)	3 (20)	1 (7)
2017 (n=23)	3 (13)	-	5 (22)	-	5 (22)	1 (4)	5 (22)	-
2018* (n=5)	-	-	1 (20)	-	1 (20)	-	-	-

\*: 2018 yılına ait yalnızca ilk üç aylık veriler mevcuttur.

\*\* : Mikafungin için antifungal duyarlılık testi Ocak 2015 tarihinden itibaren izole edilen 53 izolat için çalışılmıştır.

AMB: Amfoterisin B, VOR: Vorikonazol, FLU: Flukonazol, MİK: Mikafungin, D: Dirençli, DBD: Doza bağımlı duyarlı, ORT: Ortalama.

## TARTIŞMA

Sağlıklı bireylerde mikrobiyotada bulunabilen *Candida* türleri, immunosupresyonu olan kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır<sup>(16)</sup>. Yapılan çalışmalarda, pek çok kandidoz olgusundan endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>(17)</sup>. *Candida*'lara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları tüm nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'unu oluşturmaktadır<sup>(18)</sup>. İnvaziv kateter, yanık ve ülserasyon gibi cildin bütünlüğünü bozan herhangi bir durum, antimikrobiyal ilaç kullanımı, cerrahi girişim, uzun süre hastanede yatış, organ transplantasyonu gibi faktörler kandidemi riskini artırmaktadır<sup>(11,19)</sup>. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda, bu faktörlerin biri veya daha fazlasına rastlanmaktadır. Dolayısıyla *Candida*'lara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları bu grup hastada daha sık gözlenmektedir. Birçok araştırmada bu durum gösterilmiştir<sup>(20-22)</sup>. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak üreme olan örneklerin %86'sının yoğun bakım ünitesinde, %14'ünün ise serviste yatan hastalara ait olduğu belirlenmiştir. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında ise çalışmanın yapıldığı hastanenin hasta profiline göre farklı veriler elde edilmiştir. Alışkan ve ark.<sup>(21)</sup> çalışmalarında, *Candida* spp. üremesi olan kan kültürlerinin %61'inin çocuk, %39'unun erişkin yaş grubuna ait olduğunu belirtmişlerdir. Savcı ve ark.<sup>(23)</sup> ile Çalışkan ve ark.<sup>(22)</sup> ise çalışmalarına dâhil ettikleri hastaların

yaş dağılımını incelediklerinde, erişkin yaş grubuna ait hastaların oranını sırası ile %74 ve %70 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %95'inin erişkin, %5'inin ise çocuk yaş grubuna ait olduğu gözlenmiştir. Hastanemiz Çocuk Servis ve Yoğun bakım ünitesi yatak sayısının, erişkin hasta yatak sayısına göre oldukça az olmasının bu durum üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür.

Fungal enfeksiyonlarda ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt veren non-*albicans Candida* türleri ile karşılaşma oranı giderek artmaktadır. Bu nedenle tür tayini ve direnç profillerinin belirlenmesi önem taşımaktadır<sup>(24)</sup>. Johnson ve ark.<sup>(25)</sup> çalışmalarında, 1.763 adet *Candida* izolatını %51.4 *C. albicans*, %16.4 *C. glabrata*, %13.7 *C. tropicalis*, %10.2 *C. parapsilosis* ve %4.8 diğer türler olarak tanımlamışlardır. Kooshki ve ark.<sup>(26)</sup> araştırmalarında, sıklık sırasına göre *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izole etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise en sık *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* kökenleri saptanmıştır<sup>(27)</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise Etiz ve ark.<sup>(28)</sup> en sık olarak *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* belirlemişlerdir. Yapılan birçok çalışmada, en sık olarak izole edilen türler *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* olarak sıralanmıştır<sup>(22,29-31)</sup>. Çalışmamızda ise izolatların %55'i *C. albicans*, %18'i

*C. parapsilosis*, %12'si *C. glabrata*, %12'si *C. tropicalis*, %2'si *C. lipolytica* ve %1'i *C. kefyr* olarak belirlenmiş olup bulgularımızın diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Son yıllarda *Candida* enfeksiyonlarında görülen artış nedeniyle pek çok yeni antifungal ilaç kullanıma girmiştir. Antifungal ilaçların sık kullanılması, *C. albicans* dışındaki türlerde ve antifungal ilaçlara dirençte artışa neden olmuştur. Bunların sonucu olarak antifungal ilaçlara in vitro duyarlılık saptanmasının önemi artmıştır<sup>(32)</sup>.

Amfoterisin B, polien türevi bir antifungal ilaç olup, amfoterisin B'ye direnç ender görülmektedir. Ancak *C. guilliermondii* ve *C. lusitaniae* gibi türlerde primer direncin olduğu bilinmektedir<sup>(33,34)</sup>. Marquez ve ark.<sup>(27)</sup> yaptıkları çalışmada, tüm izolatların %11.1'ini amfoterisin B'ye dirençli olarak saptamışlardır. Başka bir çalışmada ise, amfoterisin B direnci *C. albicans*'ta %30.4, *C. parapsilosis*'te ise %8.7 olarak rapor edilmiştir<sup>(26)</sup>. Zer ve Balcı<sup>(35)</sup> ise amfoterisin B direnç oranını *C. albicans* için %16.52, tüm izolatlar için %19.51 olarak belirlemişlerdir. Bazı çalışmalarda ise, amfoterisin B direncine rastlanmamış veya çok düşük seviyede belirlenmiştir<sup>(22,34,36)</sup>. Çalışmamızda ise amfoterisin B direnç oranı tüm izolatlarda %7, *C. parapsilosis*'te %7, *C. albicans*'ta %9 ve *C. glabrata*'da %10 olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatürdeki çalışmalara benzer olarak değerlendirilmiştir.

Vorikonazol *Candida* türlerini de içeren maya ve birçok küf mantarına etkili, geniş spektrumlu, triazol grubundan bir antifungal ilaçtır<sup>(9)</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda, vorikonazol direnci tüm izolatlar için %0.4 gibi oldukça düşük düzeyde saptanmıştır<sup>(37,38)</sup>. Öztürk ve ark.<sup>(31)</sup> vorikonazol direncini *C. albicans*'ta %8 olarak, Bayram ve ark.<sup>(7)</sup> ise tüm izolatlar için %30, *C. albicans* için %66, *C. parapsilosis* için %3.7, *C. glabrata* için %14.2, *C. tropicalis* için %100 olarak belirle-

mişlerdir. Bu çalışmada, vorikonazol direnci %12 olarak belirlenmiştir. Direncin türlere göre dağılımına baktığımızda ise *C. albicans* %14, *C. parapsilosis* %7, *C. glabrata* %20 ve *C. tropicalis* %10 olarak belirlenmiştir. Elde ettiğimiz verilerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Flukonazol, geniş etki spektrumlu olmasından dolayı yaygın kullanılan bir antifungal ilaçtır, ancak yaygın kullanımı flukonazolün direnç oranlarında artışa neden olmuştur<sup>(28)</sup>. Garnacho-Montero ve ark.<sup>(39)</sup> önceden flukonazol tedavisi almış olmanın flukonazole dirençli kandidemiler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Boschman ve ark.<sup>(10)</sup> 101 *Candida* izolatına ait antifungal direnç oranlarını araştırdıkları çalışmada, flukonazol direncini tüm izolatlar için %8.6 olarak belirlemişlerdir. Uluslararası Fungal Survayans Grubunun 12 yıllık çalışmasında, kandan izole edilen 6082 *Candida* türünde flukonazol direnci %3, doza bağımlı duyarlılık %7 olarak saptanmıştır<sup>(40)</sup>. Öztürk ve ark.<sup>(31)</sup> flukonazol direncini *C. albicans*'ta %32, tüm izolatlarda ise %20 olarak saptamışlardır. Etiz ve ark.<sup>(28)</sup> flukonazol direncini %7 olarak rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise izolatların %27.31'i flukonazole dirençli bulunurken, aynı parametre *C. albicans* için %22.6, *C. glabrata* için %50, *C. parapsilosis* için %19.04, *C. tropicalis* için %30.43 olarak belirtilmiştir<sup>(35)</sup>. Çalışmamızda ise, flukonazol direnci tüm izolatlar için %11, *C. albicans*'ta %11, *C. glabrata*'da %20, *C. parapsilosis*'te %7 ve *C. tropicalis*'te %10 olarak, doza bağımlı duyarlılık ise tüm izolatlarda %7, *C. albicans*'ta %2 ve *C. glabrata*'da %50 olarak saptanmıştır. Verilerimizin diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Mikafungin ekinokandin türevi antifungal ilaç olup *Candida* izolatları arasında ekinokandin direnci oldukça değişken seyretmektedir. Diekema ve ark.<sup>(41)</sup>, mikafungin direncini %0.8

olarak bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise, mikafungin direnci %4 olarak saptanmış olup, yüksek direncin özellikle *C. glabrata* izolatlarında görüldüğü belirtilmiştir<sup>(42)</sup>. Çalışmamızda, mikafungin direnci tüm izolatlar için %19, *C. albicans*'ta %21, *C. glabrata*'da %57 olarak saptanmıştır. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz tüm izolatlarda mikafungin direnç oranları literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun hastanemizde antifungal kullanım politikasına, izolatların çoğunluğunun yoğun bakımda yatan hastalardan gönderilen örneklerden izole edilmesi ve örnek sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Yıllar içinde yaygın antifungal ilaç kullanımı direnç oranlarında artışa neden olmuştur<sup>(43,44)</sup>. Çalışmamızda, yıllara göre direnç oranları incelendiğinde genel bir artış eğilimi içerisinde olduğu görülmektedir. Ancak 2016 yılında vorikonazol ve flukonazol direnç oranında ani bir azalma 2017 yılı itibari ile eski değerlere geri dönüş dikkat çekmektedir. 2018 yılında ise yalnızca ilk üç ay değerlendirmeye tabi tutulduğu için gerçek bilgiyi yansıtmadığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda izole ettiğimiz *Candida* türleri içinde en sık izole edilen köken *Candida albicans*, non-albicans *Candida* türlerinde ise *C. parapsilosis* olarak saptanmıştır. İzolatların antifungal direnç oranlarının türler arasında farklı olduğu gözlenmiştir. Bu durum kandidemi gibi invaziv enfeksiyonlarda, *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması ve tedavinin antifungal duyarlılık test sonuçlarına göre yapılmasını gerektiğini, yapılacak antifungal duyarlılık testi ile *Candida* türlerinin antifungal direnç profilleri belirlenerek ampirik tedaviye yol gösterici olacağını düşündürmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Hastane kaynaklı (nozokomial) mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Cerrahpaşa J Med. 2001;32(4):259-69.
2. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus* and other medically important yeasts. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Eds.) Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press, 2009:1762-88.
3. Kuzucu C, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Derg. 2007;29(2):115-9.
4. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006;20(3):485-506. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2006.07.004>
5. 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>
6. Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS, Chee CW. The increased role of non-albicans species in candidemia: results from a 3 year surveillance study. Mycoses. 2010;53(6):515-21. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01746.x>
7. 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.
8. Keçeli Özcan S, Mutlu B, Dündar D, Willke A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* spp. suşlarının antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde buyyon mikrodilüsyon ile E-test yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):263-71.
9. Arıkan S, Rex JH. Antifungal agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Eds.) Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press, 2009:1949-60.
10. Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA. Thirteen-year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. Antimicrobial Agent Chemother. 1998;4(42):734-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.4.734>
11. Bakır M, Cerikçioğlu N, Barton R. Epidemiology of *Candida* in Turkish tertiary care hospital. APMIS 2006;114(5):601-10. [https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm\\_359.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2006.apm_359.x)
12. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW. Multicenter comparison of the VITEK2 Yeast susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against *Candida* spp. J Clin Microbiol. 2007;45(3):796-802. <https://doi.org/10.1128/JCM.01986-06>
13. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved Standard-3rd ed document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, USA, 2008.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Clinical Breakpoints-fungi (v7.0), [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) (erişim tarihi 01.01.2016).
15. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis. 1997;24(5):776-84. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.5.776>
16. Saran B, Karahan ZC, Ağırbaşı H, Tekeli A, Aksoy

- AM. *Candida albicans* klinik izolatlarının “randomly amplified polymorphic DNA” yöntemiyle genotiplendirmesinde kullanılan farklı primerlerin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2008;42(4):645-54.
17. Trick W, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP, National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. Clin Infect Dis. 2002;35(5):627-30. <https://doi.org/10.1086/342300>
  18. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. Clin Microbiol Infect. 2006;12(1):75-80. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01310.x>
  19. Pullukçu H. Kandidemi. Bamçag Bülteni. 2011;2:1-7.
  20. Akgün S, Sayiner HS, Kayalı S. Distribution of *Candida* species isolated from blood cultures over a period of four years. EJMI. 2018;2(1)35-9. <https://doi.org/10.14744/ejmi.2018.68077>
  21. Alışkan HE, Bozkırlı ED, Çolakoğlu Ş, Demirbilek M. Hastanemizde üç yıllık süreçte kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* ve non-albicans *Candida* türlerinin etken olduğu kandidemilerdeki risk faktörlerinin incelenmesi. Türk Hij Den Biyol Derg. 2016;73(1):15-24. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.49369>
  22. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2013;27(1):25-30. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.025>
  23. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. Turk J Clin Lab. 2017;8(3):85-90.
  24. Ener B. Mantar infeksiyonlarında klinikten laboratuvara tanı sorunları. ANKEM Derg. 1998;12(3):248-52.
  25. Johnson E, Espinel-Ingroff A, Szekeley A, Hockeys C, Troked P. Activity of voriconazole, itraconazole, fluconazole and amphotericin B in vitro against 1763 yeasts from 472 patients in the voriconazole phase III clinical studies. Int J Antimicrob Agents. 2008;32(6):511-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.05.023>
  26. Kooshki P, Rezaei-Matehkolaei A, Mahmoudabadi AZ. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in Khorramabad, South West of Iran. J Mycol Med. 2018;5233(17):30355-4. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.010>
  27. Márquez F, Iturrieta I, Calvo M, Urrutia M, Godoy-Martínez P. Epidemiology and antifungal susceptibility of species producing candidemia in Valdivia, Chile. Rev Chilena Infectol. 2017;34(5):441-6. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182017000500441>
  28. 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>
  29. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. ANKEM Derg. 2010;24(4):202-8.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Hospenthal DR, Murray CK, Rinaldi MG. The role of antifungal susceptibility testing in the therapy of candidiasis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;48(3):153-60. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2003.10.003>
  33. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis. 1996;22(supp 2):S89-94. [https://doi.org/10.1093/clinids/22.Supplement\\_2.S89](https://doi.org/10.1093/clinids/22.Supplement_2.S89)
  34. Yenişehirli G, Bulut Y, Günday E. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* suşlarında antifungal duyarlılık. ANKEM Derg. 2007;21(3):146-9.
  35. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2002;32(3-4):230-4.
  36. Spiliopoulou A, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Dimitracopoulos G, Anastassiou ED, Christofidou M. Eleven-year retrospective survey of candidemia in a university hospital in South western Greece. Clin Microbiol Infect. 2010;16(9):1378-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03193.x>
  37. Santos ER, Dal Forno CF, Hernandez MG, et al. Susceptibility of *Candida* spp. Isolated from blood cultures as evaluated using the M27-A3 and new M27-S4 approved breakpoints. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014;56(6):477-82. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000600004>
  38. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):424-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm145>
  39. Garnacho-Montero J, Diaz-Martín A, García-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(8):3149-54. <https://doi.org/10.1128/AAC.00479-10>
  40. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of blood stream isolates of *Candida*. Clin Microbiol Infect. 2004;10(Suppl1):S11-23. <https://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.t01-1-00844.x>
  41. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution methods. J Clin Microbiol. 2009;47(10):3170-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.00942-09>
  42. McCarty TP, Lockhart SR, Moser SA, et al. Echinocandin resistance among *Candida* isolates at an academic

- medical centre 2005-15: analysis of trends and outcomes. J Antimicrob Chemother. 2018;73(6):1677-80.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dky059>
43. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. Clin Microbiol Infect. 2013;19(8):343-53.  
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12212>
44. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, 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):1366-77.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.02117-09>