

Çeşitli Postmortem Örneklerden İzole Edilen Maya Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

The Distribution of Species and Antifungal Susceptibilities of Yeasts Isolated from Various Postmortem Samples

Nihan Ziyade*[©], Neval Elgörmüş*[©], Murat Nihat Arslan**[©]

*İstanbul Adli Tıp Kurumu, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

**İstanbul Adli Tıp Kurumu, Otopsi Şubesi, İstanbul

ÖZ

Amaç: *Candida* türlerinin neden olduğu mantar enfeksiyonları, immun sistemi baskılanmış hastalarda özellikle yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmayı gerektiren durumlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda, çeşitli postmortem örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin tür dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, 2014-2018 yılları arasında, otopsi yapılan olgulardan postmortem mikrobiyoloji laboratuvarına inceleme için gönderilen 71 olgunun çeşitli örneklerinden üreyen 176 maya türü dahil edilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. İzole edilen maya türleri koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri, germ tüp testi ve VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) otomatize tanımlama sistemi ile tiplendirilmiş, antifungal duyarlılıkları VITEK 2 Compact® sistemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Toplam 176 maya izolatının 87'si *Candida albicans* (%49.4), 36'sı *Candida tropicalis* (%20.5), 30'u *Candida glabrata* (%17), 8'i *Candida parapsilosis* (%4.5), 6'sı *Candida kefir* (%3.4), 5'i *Candida krusei* (%2.8), ikisi *Candida dubliniensis* (%1.2), ikisi *Cryptococcus neoformans* (%1.2) olarak tanımlanmıştır. İzolatların flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve mikafungin için elde edilen direnç oranları sırasıyla %10.2, %4.1, %0 ve %100 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Adli otopsilerde invazif mantar enfeksiyonu ile ilgili mikrobiyolojik araştırmalar enderdir. Bu nedenle postmortem olgulardan *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi ulusal ve uluslararası adli mikrobiyolojik çalışmalara katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: *Candida* türleri, antifungal duyarlılık, post-mortem mikrobiyoloji

ABSTRACT

Objective: Fungal infections caused by *Candida* species are important causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients, especially in cases requiring prolonged stay in the intensive care units. In our study, it was aimed to determine the distribution of species and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from various postmortem samples.

Method: Between the years 2014-2018, a total of 176 yeast species grown in various body samples of 71 autopsied cases sent to the Postmortem Microbiology Laboratory for examination were included in this retrospective study. Isolated yeast species were identified, and typed by colony morphology, Gram staining properties, germ tube test and VITEK 2 Compact® (bioMérieux, France) automated identification system. Antifungal susceptibilities were determined by VITEK 2 Compact® system.

Results: A total of 176 yeast isolates were identified as follows: 87 (49.4%) *Candida albicans*, 36 (20.5%) *Candida tropicalis*, 30 (17%) *Candida glabrata*, 8 (4.5%) *Candida parapsilosis*, 6 (3.4%) *Candida kefir*, 5 (2.8%) *Candida krusei*, 2 (1.2%) *Candida dubliniensis*, and 2 (1.2%) *Cryptococcus neoformans*. The resistance rates of the isolates against fluconazole, voriconazole, amphotericin B and micafungin were 10.2%, 4.1%, 0% and 100%, respectively.

Conclusion: Microbiological researches concerning invasive fungal infections in forensic autopsies are rarely performed. For this reason, antifungal susceptibility and species identification of *Candida* in postmortem cases will contribute to national and international forensic microbiological studies.

Keywords: *Candida* species, antifungal susceptibility, post-mortem microbiology

Alındığı tarih:

29.03.2019

Kabul tarihi:

20.06.2019

Yayın tarihi:

30.09.2019

ORCID Kayıtları

N. Ziyade 0000-0002-3606-0756

N. Elgörmüş 0000-0003-3472-2020

M. N. Arslan 0000-0002-9916-5109

✉ nihanziyade@gmail.com

GİRİŞ

Candida enfeksiyonları; immun sistemi baskılanmış hastalar, özellikle onko hematolojik bozukluklar, solid kanser, kök hücre ya da solid organ nakli alıcıları ve yüksek dozda steroid ya da immünoşüpresif ajanların alıcıları arasında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir⁽¹⁻⁴⁾. Bu hastalar risk grubu olarak değerlendirilir ve bu hasta grubunda gelişen fırsatçı mantar enfeksiyonlarının çoğunluğunda *Candida* türlerine ait patojenler izole edilmektedir^(1,5,6). Kandidemiler, tüm hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonları arasında üçüncü, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ise dördüncü sırada yer almaktadır⁽⁷⁾. İnvaziv mantar enfeksiyonlarının kriptokokal menenjit ve belki de kateter ilişkili kandidemiler hariç olmak üzere ölümden önce teşhis edilmeleri çok zordur, erken tanı oranları %12-60 arasındadır⁽⁴⁾ ve bu nedenle çoğu zaman ampirik olarak tedavi edilmektedir. Epidemiyolojileri coğrafyaya, hastane rezervuarlarına ve antifungal maruziyete göre değişiklik göstermektedir⁽⁸⁾.

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tedavi edilmesi güçtür, pahalı antifungal ajanlara yavaş yanıt verir, tedavilerin gecikmesi, artmış mortalite oranı ile ilişkilidir⁽⁹⁾. Modern tanı ve tedavi olanaklarına rağmen, bu enfeksiyonların mortalite oranları %40-60'a ulaşabilmektedir^(10,11). Erken ve uygun antifungal tedaviye başlanması *Candida* enfeksiyon mortalitesini azaltmak için son derece önemlidir. Antifungallerin ampirik tedavide daha yaygın kullanılması, dirençli mantar izolatların oluşumunu kolaylaştırmakta ve dirençli izolat oranlarında artışa neden olmaktadır. Antifungallere direnç gelişimini azaltmak, etkili antifungal tedavi uygulamak için in vitro olarak duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir^(6,12).

Çalışmamızda, çeşitli postmortem örneklerden izole edilen maya türlerinin fenotipik identifikasyonu ve mortal suşlara ait antifungal direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma, Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu'nun Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'nun onayı ile gerçekleştirildi (Sayı:21589509/2019/125). Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında, otopsi yapılması için gelen olgulardan postmortem mikrobiyoloji laboratuvarına inceleme için gönderilen 71 olgunun [46 erkek, 25 kadın; yaş aralığı:1-96 yıl, (median:25 yıl)] çeşitli postmortem örneklerinden izole edilen 176 maya türü dâhil edilmiştir.

İzole edilen maya türlerinden her olgunun bir izolata antifungal duyarlılık testi çalışılmıştır. İzolatların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler, Gram boyanma özellikleri, germ tüp testi ile ticari VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) maya tanımlama sistemi kullanılmıştır. İzolatların antifungallere karşı duyarlılıkları flukonazol, vorikonazol, mikafungin ve amfoterisin-B antifungallerini içeren VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) sistemi ile disposable VITEK 2 AST YS08 test kartları kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar, Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirilmiştir. *Candida* izolatlarının amfoterisin B'ye karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde CLSI M27-S3'te belirtilen sınır değerler kullanılırken, mikafungin, flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılığın belirlenmesinde CLSI M27-S4'te belirtilen türe özgü sınır değerler kullanılmıştır^(13,14). Çalışmamızda, *Candida albicans* ATCC 90028 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 suşları kalite kontrol suşları olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2014-2018 yılları arasında gönderilen çeşitli postmortem örneklerin mantar kültürlerinde çeşitli maya türleri üreyen 71 olguya ait toplam 176 örnek incelenmiştir. Suşların 48'i (%27.3) kan, 22'si (%12.5) beyin omurilik sıvısı (BOS), 53'ü (%30.1) akciğer dokusu, 44'ü (%25) dalak dokusu, 3'ü (%1.7) periton sıvısı, 2'si (%1.1) batin sıvısı, 2'si (%1.1) göğüs

Tablo 1. İzole edilen maya türlerinin dağılımı.

Maya türü	n (%)
<i>Candida albicans</i>	87 (49.4)
<i>Candida tropicalis</i>	36 (20.5)
<i>Candida glabrata</i>	30 (17.0)
<i>Candida parapsilosis</i>	8 (4.5)
<i>Candida kefyr</i>	6 (3.4)
<i>Candida krusei</i>	5 (2.8)
<i>Candida dubliniensis</i>	2 (1.2)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2 (1.2)
Toplam	176 (100.0)

sıvısı, 1'i (%0.6) plevra sıvısı, 1'i (%0.6) de perikard sıvısı örneklerinden izole edilmiştir. Suşların izole edildiği olguların 25'i (%35.2) kadın, 46'sı (%64.8) erkek olup, yaşları 1-96 yıl (yaş ortalaması: 42.2) arasında değişmektedir.

Toplam 71 olgudan izole edilen 176 suşun 87'si *C. albicans* (%49.4), 36'sı *Candida tropicalis* (%20.5), 30'u *Candida glabrata* (%17), 8'i *C. parapsilosis* (%4.5), 6'sı *Candida kefyr* (%3.4), 5'i *Candida krusei* (%2.8), ikisi *Candida dubliniensis* (%1.2), ikisi *Cryptococcus neoformans* (%1.2) olarak tanımlanmıştır. Tüm örnek gruplarında *C. albicans* en sık izole

edilen tür olmuştur (Tablo 1). Maya türlerinin örneklerle göre dağılımı da Tablo 2'de görülmektedir.

Çalışmamızda tüm olgular için antifungal test sonuçları verilememiştir. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. krusei* ve *C. dubliniensis* izolatları için belirlenen antifungal duyarlılık testi sonuçlarına göre vorikonazole iki adet *C. tropicalis* izolatında direnç gözlenmiştir. Amfoterisin B'ye karşı izolatların tümü hassas bulunmuştur. Flukonazol için iki adet *C. tropicalis* ve 11 *C. glabrata* izolatında direnç belirlenmiştir. Mikafungine üç adet *C. parapsilosis* izolatı az duyarlı, antifungal duyarlılık çalışılan diğer tüm izolatlar dirençli olarak belirlenmiştir. İzole edilen kandida suşlarına ait antifungal duyarlılık sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. Tüm *Candida* türlerinde flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve mikafungin için elde edilen direnç oranları sırasıyla %10.2, %4.1, %0 ve %100 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tanımlanan maya türleri arasında *C. neoformans* gibi nadir görülen türlerde bulunmaktadır. Bu olgunun AIDS hastası olduğu ve bu nedenden öldüğü belirlenmiştir. Bu olgunun antifungal duyarlılık testleri çalışmamıştır.

Tablo 2. İzole edilen maya türlerinin postmortem örneklerle göre dağılımı [n, (%)].

	Kan	BOS	Akciğer	Dalak	Periton sıvısı	Batın sıvısı	Plevra sıvısı	Göğüs sıvısı	Perikard sıvısı
<i>Candida albicans</i>	22 (45.8)	10 (45.5)	25 (47.2)	23 (52.3)	1 (33.3)	2 (100)	1 (100)	2 (100)	1 (100)
<i>Candida tropicalis</i>	10 (20.8)	6 (27.4)	11 (20.8)	9 (20.4)	-	-	-	-	-
<i>Candida glabrata</i>	9 (18.8)	3 (13.6)	10 (18.9)	7 (15.9)	1 (33.3)	-	-	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (4.2)	-	3 (5.7)	3 (6.8)	-	-	-	-	-
<i>Candida kefyr</i>	2 (4.2)	2 (9)	2 (3.8)	-	-	-	-	-	-
<i>Candida krusei</i>	2 (4.2)	1 (4.5)	1 (1.8)	-	1 (33.3)	-	-	-	-
<i>Candida dubliniensis</i>	-	-	1 (1.8)	1 (2.3)	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (2)	-	-	1 (2.3)	-	-	-	-	-
Toplam	48	22	53	44	3	2	1	2	1

Tablo 3. İzole edilen *Candida* suşlarının türe göre antifungal duyarlılıkları.

Tür	Flukonazol n (%)	Vorikonazol n (%)	Amfoterisin B n (%)	Mikafungin n (%)
<i>Candida albicans</i> (n=33)	33 (100)	33 (100)	33 (100)	0 (0)
<i>Candida tropicalis</i> (n=13)	11 (84.6)	11 (84.6)	13 (100)	-
<i>Candida glabrata</i> (n=14)	3 (21.4)	-	14 (100)	0 (0)
<i>Candida parapsilosis</i> (n=3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	0 (0)*
<i>Candida kefyr</i> (n=4)	4 (100)	-	-	-
<i>Candida krusei</i> (n=2)	-	-	2 (100)	-
<i>Candida dubliniensis</i> (n=1)	1 (100)	-	-	-

*Üç izolat az duyarlı saptanmıştır.

TARTIŞMA

İnvaziv mantar enfeksiyonları, özellikle YBÜ uzun süre kalmayı gerektiren durumlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda (kanser hastaları, organ transplantasyonu vb.) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mantar enfeksiyonları için risk faktörü taşıyan hastalarda en sık enfeksiyon etkeni olarak *Candida* türleri saptanmaktadır⁽¹⁵⁾. Mantar enfeksiyonlarının ölümden önce teşhis edilme olasılığı yalnızca %50 olduğundan elimizdeki mevcut epidemiyolojik bilgilerin bir kısmının doğruluğu kesin olmayabilir. Bu nedenle, otopsi raporları, yalnızca gerçek epidemiyolojiyi tanımlamak için değil, aynı zamanda invaziv mantar hastalıklarındaki araştırmanın etkinliğini kanıtlamak ve mevcut en iyi belirleyici olan ölüm öncesi tanıdaki eğilimi ele almak için değerli bir araç hâline gelmiştir⁽⁴⁾.

Çeşitli ülkelerden ve Türkiye'den *Candida* türlerinin dağılımı ile ilgili bildirilen çalışmalarda *C. albicans* ilk sıralarda yer almaktadır. Bir çalışmada izole edilen 2403 maya suşunun %53'ü *C. albicans*, %16'sı *C. glabrata*, %8'i *C. parapsilosis*, %8'i *C. tropicalis* olarak belirlenmiştir⁽¹⁶⁾. Pfaller ve ark.⁽¹⁷⁾ en sık *C. albicans*, ikinci sırada *C. glabrata* izole etmişlerdir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, 639 izolatin %38'i *C. albicans*, %26'sı *C. parapsilosis* ve %20'si *C. tropicalis* olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Ülkemizde de Savcı ve ark.⁽⁶⁾ 42 *Candida* izolatından; *C. albicans* %66.7, *C. glabrata* %11.9, *C. kefyr* %7.1, *C. tropicalis* %4.8, *Candida famata* %2.4, *C. krusei* %2.4, *Candida lusitanae* %2.4 ve *Candida spherica* %2.4; Kılınçel ve ark.⁽¹⁹⁾ 81 *Candida* izolatından *C. albicans* %55, *C. parapsilosis* %18, *C. glabrata* %12, *C. tropicalis* %12, *Candida lipolytica* %2 ve *C. kefyr* %1; Pelit ve ark.⁽²⁰⁾ 121 *Candida* izolatından *C. albicans* %49.6, *C. tropicalis* %17.3, *C. parapsilosis* %14, *C. glabrata* %12.4 oranlarında bildirmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kandidiyazis olgularından izole edilen kandida türlerinde değişim gözlenmekte, özellikle albicans-dışı *Candida* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda *C. albicans*'a göre dikkat çekici artışlar göze çarpmaktadır^(21,22). Çalışmamızda belirlenen

etkenler arasında tür dağılımına bakıldığında, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* sırası ile %49.4, %20.5, %17, %4.5 oranında tespit edilmiştir. İzole edilen kandida türlerinin yarısından fazlası albicans-dışı *Candida* izolatlarıdır. Ülkemizden bildirilen, Yapar ve ark.⁽²³⁾ yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer olarak kandidemi etkenleri arasında sırası ile %45.8 *C. albicans*, %24.1 *C. tropicalis*, %14.5 *C. parapsilosis* ve %4.8 *C. glabrata* izolatlarını bildirirken, Hazırolan ve ark.⁽²⁴⁾, kandidemi etkenleri arasında sıra ile %48.6 *C. albicans*, %27.02 *C. glabrata*, %13.5 *C. tropicalis* ve %8.1 *C. parapsilosis* izolatlarını bildirmişlerdir. Bu durum tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi bizim olgularımızda da albicans-dışı *Candida* türlerinin giderek daha da önem kazandığını düşündürmektedir.

Postmortem olguların çeşitli dokularından elde edilen *Candida* izolatları, agonal invazyon, postmortem translokasyon ve postmortem işlemler sırasında oluşabilecek kontaminasyondan ayırt edilmelidir. Önceki çalışmalar postmortem kandideminin güvenilir bir parametre olduğunu bildirmiştir. Mantarların neden olduğu postmortem translokasyon ve agonal invazyon enderdir ve kontaminasyon oranları %4'ün altındadır^(25,26). Ölüm sonrası değerlendirme yapılması, enfeksiyon tutulumu olan organlarla ilgili bilgi sağlayabilir. Daha önce yapılan otopsi çalışmalarında akciğerin, invaziv mantar enfeksiyonlarından en çok etkilenen organ olduğu bildirilmiştir^(27,28). Çalışmamızda da akciğer (%30.1) tutulumun en yaygın olduğu organ olarak belirlenmiştir. Ayrıca, aynı izolatların dalak, akciğer ve karaciğer dokularında ve steril vücut sıvılarında tanımlanması, sistemik bir mantar enfeksiyonunun varlığını göstermektedir⁽²⁹⁾. Bizim olgularımızın da %90'unda (64/71) birden fazla bölgede etken izole edilmiştir.

YBÜ'de uzun süre kalmayı gerektiren durumlarda, mantar enfeksiyonları ölüm nedenine katkıda bulunacaktır⁽³⁰⁾. Bu nedenle adli otopsielerde postmortem fungal incelemeler, bu gibi durumlarda ölüm nedenini açıklamakta yararlıdır. Çalışmamızdaki olguların yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalması-

na (aralık: 1-300 gün, ortalama: 23.6 gün) dayanarak, bu risk faktörlerinin enfeksiyon oluşumunu tetiklediğine ve dolayısıyla mortaliteye katkıda bulunduğu inıyoruz. Olgularımızdan birinde belirlenen yaygın *C. neoformans* enfeksiyonu da, altta yatan AIDS hastalığını ve yaygın mantar enfeksiyonunun olgunun ölümüne neden olduğunu göstermiştir. Mayaların invaziv fungal enfeksiyondan giderek daha fazla sorumlu olduğunu ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu akılda tutmak önemlidir.

Çalışmamızda, *Candida* türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılık testleri için VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) Otomatize sistemi kullanılmıştır. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık profilleri bu sistemde, CLSI M27-S3 ve CLSI M27-S4 kılavuzunda önerilen direnç sınır değerlerine göre belirlenmiştir^(13,14).

Flukonazol, tedavi sırasında istenilen farmakolojik özelliklere sahip olması nedeniyle ilk sırada yeğlenen azoldür. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Ancak yaygın kullanımı direnç oranlarında artışa neden olmaktadır. Ülkemizde başta *C. albicans* izolatları yer almak üzere tüm izolatlarda flukonazol direnç oranları %0-38 arasında olup, bölgelere göre değişmektedir⁽⁶⁾. *C. krusei* flukonazole karşı doğal dirençlidir ve flukonazolün *C. glabrata*'ya karşı etkisi sınırlıdır⁽³¹⁾. *Candida* suşlarında flukonazol direncini Etiz ve ark.⁽²⁰⁾ %9, Savcı ve ark.⁽⁶⁾ *C. albicans* için %14, *C. glabrata* için %40 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, tüm izolatlarda flukonazol direnç oranı %10.2, *C. tropicalis* izolatlarında %15.4, *C. glabrata* izolatlarında ise %78.6 oranında direnç saptanmıştır. *C. albicans* izolatlarında ise flukonazol direnci saptanmamıştır. Çalışmamızdaki özellikle *C. glabrata* izolatlarındaki flukonazol direncinin yüksek olması, incelenen suşların mortal olgulardan izole edilmesine bağlanabilir.

Amfoterisin B, pek çok invaziv ve yaşamı tehdit eden mantar enfeksiyonlarının tedavisinde "altın standart" bir ilaçtır. Direnç ender görülmekle birlikte, yapılan çeşitli çalışmalarda değişen oranlarda (%2-30.4) amfoterisin B direnci bildirilmiştir^(20,32-33).

Çalışmamızda amfoterisin B'ye direnç saptanmamıştır.

Vorikonazol, yeni 2. jenerasyon triazol grubu antifungallerden olup, flukonazolün sentetik türevidir. Özellikle aspergilloz, skedosporiyoz, fusaryoz, kandidiasis tedavilerinde ve diğer duyarlı fungal enfeksiyon tedavisinde kullanılır. Çalışmamızda, vorikonazol direnci %4.1 olarak belirlenmiştir. Direncin türlere göre dağılımına baktığımızda ise *C. tropicalis* izolatlarında %15.4 oranında direnç tespit edilmiştir. Diğer izolatlar vorikonazole hassas bulunmuştur. Hazırolan ve ark.⁽²⁴⁾ çalışmalarında, 187 maya izolatu çalışmışlar, yalnızca bir *C. glabrata* (%1.8) suşunda vorikonazole direnç bildirmişlerdir. Hancı ve ark.⁽³⁴⁾ çalışmasındaki gibi %22.5 oranında daha yüksek direnç bildiren merkezler de bulunmaktadır.

Ekinokandin türevleri olan kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin günümüzde çeşitli mikozların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Santaloya ve ark.⁽³⁵⁾ çok merkezli çalışmalarında kan örneklerinden izole edilen 315 *Candida* izolatında mikafungine %6.6 oranında direnç bildirmişlerdir. Uluslararası SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında 15.308 *Candida* izolatında mikafungin direnç oranı *C. glabrata* suşlarında %2.8, *C. tropicalis* suşlarında %1.3 olarak bildirilmiştir⁽³⁶⁾. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise, mikafungin direnci tüm izolatlar için %19, *C. albicans*'ta %21, *C. glabrata*'da %57 olarak saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda, *C. albicans* ve *C. glabrata* izolatlarında tüm suşlar mikafungine dirençli, üç *C. parapsilosis* izolatu da azalmış duyarlı olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki tüm izolatlarda mikafungin direnç oranları literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bu durum izolatların mortaliteye neden olan suşlar olması, olguların tamamına yakınının yoğun bakımda yatışı olup, ölen olgulardan izole edilmesi ve örnek sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, adli otopsilerde ölüm sonrası mantar incelemeleri, bu gibi durumlarda ölüm nedenini açık-

lamakta yararlıdır. Ayrıca, postmortem olgulardan maya izolatlarının antifungal duyarlılıklarının daha fazla araştırılması ve raporlanması, ölümcül izolatlar için fenotipik verilerin tanımlanmasına izin verecektir. Böylece, yalnızca mevcut epidemiyolojik verilere değil, aynı zamanda bu tür enfeksiyonlara karşı tedavi protokollerinin geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev. 1996;9(4):499-511.
<https://doi.org/10.1128/CMR.9.4.499>
2. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 2009;52(3):197-205.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01691.x>
3. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. Selçuk Tıp Derg. 2012;28:149-51.
4. Diagnani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. F1000Prime Rep. 2014;6:81-7.
<https://doi.org/10.12703/P6-81>
5. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification and morphology of the fungi, In "Manual of Clinical Microbiology", Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, 8th edn. Washington DC: ASM Press, 2003:1653-9.
6. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candidalar*ın tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. Turk J Clin Lab. 2017;8(3):85-90.
<https://doi.org/10.18663/tjcl.340562>
7. Jensen J, Muñoz P, Guinea J, Rodriguez-Créixems M, Peláez T, Bouza E. Mixed fungemia: Incidence, risk factors and mortality in general hospital. Clin Infect Dis. 2007;44(12):e109-14.
<https://doi.org/10.1086/518175>
8. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. The use and efficacy of empirical versus preemptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. Haematologica 2011;96(9):1366-70.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2011.042598>
9. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis. 2007;44(3):373-9.
<https://doi.org/10.1086/509917>
10. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med. 1988;148(12):2642-5.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380120094019>
11. Rentz AM, Halpern MT, Bowden R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis. 1998;27(4):781-8.
<https://doi.org/10.1086/514955>
12. Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA. Antifungal agents and susceptibility test methods, In: Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. ASM Press, Washington, ABD; 2003: 1859-80.
13. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. (Approved standard. M27-S3), 3rd ed. CLSI, Wayne, ABD; 2008.
14. 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.
15. Cornely OA. Aspergillus to zygomycetes: causes, risk factors, prevention and treatment of invasive fungal infections. Infection. 2008;36(4):296-313.
<https://doi.org/10.1007/s15010-008-7357-z>
16. Bailly S, Maubon D, Fournier P, et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - Trends over 10 years. J Infect. 2016;72(1):103-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.09.041>
17. Pfaller MA, Boyken LB, Hollis RJ, et al. Validation of 24-hour posaconazole and voriconazole MIC readings versus the CLSI 48-hour broth microdilution reference method: application of epidemiological cut off values to results from a global *Candida* antifungal surveillance program. J Clin Microbiol. 2011;49(4):1274-9.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02437-10>
18. Jung SI, Shin JH, Song JH et al and Korean Study Group for Candidemia. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. Med Mycol. 2010;48(4):669-74.
<https://doi.org/10.3109/13693780903410386>
19. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2018;48(4):256-63.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.256>
20. 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>
21. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2007;48(1):1-12.
<https://doi.org/10.3314/jjmm.48.1>
 22. Roux D, Gaudry S, Dreyfuss D, et al. *Candida albicans* impairs macrophage function and facilitates *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rat. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1062-7.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819629d2>
 23. Yapar N, Pullukçu IH, Avkan-Oğuz V, ve ark. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol*. 2011;49(1):26-31.
<https://doi.org/10.3109/13693786.2010.501344>
 24. Hazirolan G, Yıldiran D, Baran I, Mumcuoğlu I, Aksu N. Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Candida* izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2015;72(1):17-26.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2015.75010>
 25. Thorn JL, Gilchrist KB, Sobonya RE, et al. Postmortem candidaemia: marker of disseminated disease. *J Clin Pathol*. 2010;63:337-40.
<https://doi.org/10.1136/jcp.2009.070607>
 26. Koneman E, Davis M. Postmortem bacteriology. 3. Clinical significance of microorganisms recovered at autopsy. *Am J Clin Pathol*. 1974;61(1):28-40.
<https://doi.org/10.1093/ajcp/61.1.28>
 27. Shimodaira K, Okubo Y, Nakayama H, et al. Trends in the prevalence of invasive fungal infections from an analysis of annual records of autopsy cases of Toho University. *Mycoses*. 2012;55(5):435-43.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02169.x>
 28. Antinori S, Nebuloni M, Magni C, et al. Trends in the postmortem diagnosis of opportunistic invasive fungal infections in patients with AIDS: a retrospective study of 1630 autopsies performed between 1984-2002. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(2):221-7.
<https://doi.org/10.1309/AJCPRAAE8LZ7DTNE>
 29. Roberts FJ. Procurement, interpretation and value of postmortem cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:821-7.
<https://doi.org/10.1007/s100960050>
 30. Yagmur G, Sav H, Ziyade N, et al. Evaluation of virulence factors and antifungal susceptibility in yeast isolated from postmortem specimens. *J Forensic Sci*. 2016;61(4):1000-6.
<https://doi.org/10.1111/1556-4029.13089>
 31. Wang H, Xiao M, Chen SC, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):3952-9.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01130-12>
 32. 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>
 33. 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>
 34. Yılmaz Hancı S, Karaca Derici Y, Şirin MC, ve ark. Üçüncü basamak bir hastanede, geriatrik olgularda izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık. *Dicle Tıp Derg*. 2015;42(2):438-44.
<https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2015.04.0605>
 35. Santolaya ME, Thompson L, Benodal D, et al. A prospective, multi-center study of *Candida* bloodstream infections in Chile. *PLoS One* 2019;14(3):e0212924.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212924>
 36. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infectious Diseases* 2019;6(Suppl 1):S79-94.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofy358>