

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDAN İZOLE EDİLEN MAYA SUŞLARININ  
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ FARKLI YÖNTEMLERLE  
BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan  
Necdet Arda ERDOĞMUŞ**

**Danışman  
Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Temmuz 2019  
KAYSERİ**

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDAN İZOLE EDİLEN MAYA SUŞLARININ  
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ FARKLI YÖNTEMLERLE  
BELİRLENMESİ**

**Hazırlayan  
Necdet Arda ERDOĞMUŞ**

**Danışman  
Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından TYL-2018-8049 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Temmuz 2019  
KAYSERİ**

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

**Necdet Arda ERDOĞMUŞ**

**İmza:**

**YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI**

“Çocuklardan İzole Edilen Maya Suşlarının Antifungal Duyarlılıklarının Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi” adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Necdet Arda ERDOĞMUŞ

Danışman

Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ

ABD Başkanı

Prof. Dr. Hüseyin KILIÇ

İmza

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ danışmanlığında Necdet Arda ERDOĞMUŞ tarafından hazırlanan “**Çocuklardan İzole Edilen Maya Suşlarının Antifungal Duyarlılıklarının Farklı Yöntemlerle Belirlenmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

19/07/2019

**JÜRİ:**

Danışman : Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ  
(Erciyes Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. M. Altay ATALAY  
(Erciyes Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Yeliz ÇETİNKOL  
(Ordu Üniversitesi)

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2019

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca akademik gelişimim için verdiği destek ve gösterdiği sabır için çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. A. Nedret KOÇ'a,

Yüksek lisans eğitimime ve çalışmaya sağladığı değerli bilimsel katkılarından dolayı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın kıymetli hocalarına,

Çalışmanın yürütülmesinde ihtiyaç duyduğum ortam ve olanakların sağlanmasında sonsuz desteğini gördüğüm Mikoloji Laboratuvarında görevli öğretim görevlilerine ve personellere,

Eğitimim süresince desteklerini benden esirgemeyen Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Erciyes Pediatrik KİT Merkezinde görevli saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sonsuz desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan canım annem Esin ERDOĞMUŞ ve canım babam Güven ERDOĞMUŞ başta olmak üzere tüm aileme,

Bana her konuda destek olan sevgili kayınvalidem Gülfer YİĞİT ve kayınpederim Cemalettin YİĞİT'e,

Bu süreçte onlara yeteri kadar zaman ayıramadığım, canım oğullarım Levent ve Emre ERDOĞMUŞ'a,

Desteğine ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan ve bu süreçte benden çok daha fazla yorulan sevgili eşim Nalan YİĞİT ERDOĞMUŞ'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# ÇOCUKLARDAN İZOLE EDİLEN MAYA SUŞLARININ ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ FARKLI YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

Necdet Arda ERDOĞMUŞ

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Temmuz 2019

Danışman: Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, steril vücut sıvılarından izole edilen *Candida* türlerine karşı E-test ve Sensititre YeastOne kolorimetrik antifungal panel (YeastOne) yöntemlerini Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) prosedürüyle karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Pediatrik hastaların vücut sıvısı kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri geleneksel yöntemlerle tanımlandı. Amfoterisin B (AFB), flusitozin (5-FU), flukonazol (FLU), ketokonazol (KET), itrakonazol (IT), vorikonazol (VOR), anidulafungin (ANI), caspofungin (CAS), posakonazol (POS), mikafungin (MİKA) izolatlarının in vitro antifungal duyarlılıkları, CLSI, M27-A3 referans mikrodilüsyon veya üreticinin önerilerine göre gerçekleştirilen E-test (Biomeriux, Fransa) veya Sensititre YeastOne panelleri (TREK Teşhis Sistemleri) ile elde edilmiştir.

**Bulgular:** Klinik örneklerden *C. parapsilosis* (n=40), *C. albicans* (n=18), *C. glabrata* (n=10), *C. kefyr* (n=3), *C. krusei* (n=2), *C. lusitaniae* (n=1) ve *C. utilis* (n=1) suşları izole edilmiştir.

Bütün *Candida* suşlarında (*C. kefyr*, *C. utilis* hariç (ECV ve CBP değerleri belli olmadığı için) antifungaller içinde en duyarlı AFB olduğu bunu MİKA, ANI, CAS ve 5-FU sıklıkla izlemektedir.

Bütün suşlarının antifungal duyarlılıkları üç yöntemlerle karşılaştırdığımızda ECV uyumun en iyi *Candida albicans* olduğu görüldü. Diğer suşlarda antifungallere göre değiştiği görüldü.

Tüm *Candida* suşları içinde çok büyük hatalar (ÇBH), büyük hatalar (BH) ve küçük (KH) hataları en fazla sırasıyla Etest ve Mikrodilüsyon (MD) yöntemleri, Yeastone ve MD yöntemleri ve Yeastone ve E-Test yöntemleri arasında bulundu.

**Sonuç:** *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları için Etest ve YeastOne yöntemlerini referans yöntem MD karşılaştırdığımızda, 24 saatte değerlendirmek koşuluyla, hızlı ve kolay olması nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanılabileceği belirlendi. Ancak bu konuda daha fazla suş sayısı ile yapılacak olan çalışmalar gerektiği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk hastalar, *Candida*, Mikrodilüsyon, Etest, Yeastone, Antifungal duyarlılık



## DETERMINATION OF ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY TO YEAST STRAINS ISOLATED FROM CHILDREN BY DIFFERENT METHODS

Necdet Arda ERDOĞMUŞ

Erciyes University, Institute of Health Sciences Medical Microbiology

Master's Thesis, July 2019

Supervisor: Prof. Dr. A. Nedret KOÇ

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to compare the E-test and the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel (YeastOne) methods with CLSI against the most frequently isolated *Candida* species isolated from sterile body fluids.

**Material and Methods:** *Candida* species isolated from the body fluid cultures of pediatric patients were identified by conventional methods. In vitro antifungal susceptibilities of isolates for amphotericin B, flucytosine, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, anidulafungin, caspofungin, posaconazole, micofungin were determined by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M27-A3) reference broth microdilution method (BMD) or The E-test strips (Biomeriux, France) or The Sensititre YeastOne panels (TREK Diagnostic Systems) that were performed according with the manufacturer's recommendations.

**Results:** The species distribution of the isolates were as follows; *C. parapsilosis* (n=40), *C. albicans* (n=18), *C. glabrata* (n=10), *C. kefyr* (n=3), *C. krusei* (n=2), *C. lusitaniae* (n=1) and *C. utilis* (n=1). For all *Candida* strains (except *C. kefyr*, *C. utilis* (since ECV and CBP values are not known)), MICA, ANI, CAS and 5 –FU are the most susceptible AmB among antifungals.

When the antifungal susceptibilities of all strains were compared with three methods, ECV compliance was found to be the best *Candida albicans*. It was seen that the other strains changed according to antifungals.

The highest very major errors (VME), major errors (ME), and minor (MIN) errors for all *Candida* strains were found in among Etest and MD methods, Yeastone and MD methods, and Yeastone and E-Test methods, respectively.

**Conclusion:** It was determined that Etest and YeastOne methods compared with the CLSI reference method for determining the susceptibility of *Candida* spp. were to be

easier, feasible, and reproducible method of susceptibility testing. However, it was determined that more strains should be evaluated.

**Keywords:** Pediatric patients, *Candida*, Microdilution, Etest, Yeastone, Antifungal susceptibility



## İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK .....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2. 1.CANDİDA TÜRLERİ .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2.Sınıflandırma.....	3
2.1.3 Morfoloji ve Boyanma Özellikleri .....	4
2.1.4. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri .....	5
2.1.5. Epidemiyoloji.....	5
2. 1. 6. Patogenez .....	8
2.1.7. Candida Türlerinin Klinik Önemi.....	8
2.1.8. Candida Türlerinin Laboratuvar Tanısı .....	11
2.1.9. Çocukların <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi ve Kullanılan Antifungal İlaçlar .....	11
2. 1. 9. 1. Polyen Makrolid Antifungal İlaçlar .....	12
2. 1. 9. 2. Azol Grubu Antifungal İlaçlar .....	13

2. 1. 9. 3. Ekinokandinler .....	15
2. 1. 10. Antifungal Duyarlılık Testleri .....	16
2. 1. 10. 1. Standart Broth Dilüsyon Yöntemleri .....	16
2. 1. 10. 2. Alternatif Antifungal Duyarlılık Yöntemleri .....	19
2. 1. 10. 2. 1. Kolorimetrik yöntemler .....	19
2. 1. 10. 2. 2. Vitek 2 Maya Duyarlılık Testi .....	19
2. 1. 10. 2. 3. Flow Sitometri (Akım sitometri) temeline dayanan yöntemler .....	20
2. 1. 10. 2. 4. Gradient Strip Testi .....	20
2. 1. 10. 2. 5. Moleküler yöntemler .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
3. 1. Hasta örnekleri ve izolatlar .....	22
3. 2. Antifungal duyarlılık testi .....	22
3. 2. 1. Sıvı Mikrodilüsyon Testi .....	23
3. 2. 2. Gradient Strip Testi .....	25
3.2.3. The Sensititre YeastOne panels.....	27
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	53
6. KAYNAKLAR.....	60
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

**KISALTMALAR ve SİMGELER**

**C.** : *Candida*

**CLSI** : Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü

**EUCAST** : Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi

**GİS** : Gastrointestinal sistem

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**YBÜ** : Yoğun bakım ünitesi

**NCAC** : Non *C. albicans* Candidalar

**BOS** : Beyin-omurilik sıvısı

**ECIL** : The European Conference on Infections in Leukemia

**EORTC** : European Organization for Research and Treatment of Cancer

**EBMT** : European Society for Blood and Marrow Transplantation

**ICSH** : International Immunocompromised Host Society

**AmB** : Amfoterisin B

**FLU** : Flukonazol

**VOR** : Vorikonazol

**MİKA** : Mikafungin

**ANI** : Anidulafungin

**CAS** : Kaspofungin

**LAmB** : Lipozomal Amfoterisin B

**GFR** : Glomerüler filtrasyon hızı

**5-FU** : Flusitozin (5-florositozin)

**KET** : Ketokonazol

**POS** : Posakonazol

**IT** : Itrakonazol

**ISA** : Isavukonazol

**MİK** : Minimum inhibitör konsantrasyon

**CBP** : Clinical breakpoint

**ECV** : Epidemiyolojik eşik değer

**WT** : Vahşi tip (antifungal ile karşılaşmamış veya kazanılmış direnç mekanizmaları saptanmayan)

**Non-WT** : Vahşi olmayan tip (mutasyonel veya kazanılmış dirençli izolatlar)

**SDA** : Sabouraud dekstoz agar

**CBP** : Türe özgü klinik sınır değeri

**ECV** : Epidemiyolojik sınır değeri

**KH** : Küçük hata

**BH** : Büyük hata

**ÇBH** : Çok büyük hata

**BAL** : Bronko alveoler lavaj

**PYB** : Pediatri yoğun bakım

**YYB** : Yenidoğan yoğun bakım

**MD** : Mikrodilüsyon

**EA** : Temel uyum

**CA**: Kategorik uyum

## TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Mayalar için iki referans yöntem CLSI M27-A3,M27-S4 ve EUCAST-E-DEF 7.1göre Mikrodilasyon uygulamaları için standartlar .....	18
<b>Tablo 2 :</b> Antifungal duyarlılığın değerlendirilmesinde kullanılan <i>Candida spp.</i> özgü CLSI epidemiyolojik sınır değerleri (ECV) ve klinik sınır değerleri (CBP) .	28
<b>Tablo 3 :</b> Çalışmaya alınan örneklerin izole edilen suşlara göre dağılımı .....	32
<b>Tablo 4:</b> İzole edilen suşların yaşlara göre dağılımı .....	32
<b>Tablo 5 :</b> İzole edilen örneklerin servislere göre dağılımı .....	33
<b>Tablo 6 :</b> Çalışmamızda izole edilen suşların antifungallere göre bulunan MİK aralığı, ortalama MİK, MİK 50 ve MİK 90 değerleri.....	35
<b>Tablo 7:</b> Antifungal duyarlılık yöntemleri için, izole edilen <i>Candida</i> türlerinin kullanılan antifungallere duyarlı (S), doza bağımlı duyarlı (SDD), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) örnek sayıları .....	44
<b>Tablo 8 :</b> Kullanılan izolatlara göre kullanılan yöntemler arasındaki antifungal duyarlılıklarının uyumu.....	50

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Sıvı mikrodilüsyon testi.....	25
<b>Şekil 2:</b> Flukonazol ve Amfoterisin B Etest yöntemi ( çalışmadan) .....	26
<b>Şekil 3:</b> Yeastone antifungal duyarlılık testi.....	28



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Candida* türleri insan vücudunun çeşitli bölgelerinde normal flora üyesi olmasına rağmen çeşitli bölgelerde de enfeksiyona neden olan en önemli fırsatçı patojenlerdir (Hou ve ark., 2017). *Candida* türleri içinde en önemli patojenik tür *Candida albicans* olmasına rağmen, genel olarak “Non-*C. albicans*” ‘albicans dışı *Candida* türleri’ olarak adlandırılan diğer *Candida* türleri, klinik örneklerden giderek daha fazla izole edilmektedir (Brandt ve Lockhart, 2012; Quindós, 2014). Bu türler içinde özellikle *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* daha sık izole edilirken daha nadir *Candida kefyr*, *Candida rugosa*, *Candida guilliermondii* ve *Candida utilis* gibi diğer türler klinik örneklerden enfeksiyon etkeni olarak saptanmaktadır (Brandt ve Lockhart, 2012; Delfino ve ark., 2014; Johnson, 2009).

Son yıllarda gözlenen immün sistemi baskılanmış çocuk hastalarda, özellikle organ nakli, kemoterapi tedavileri, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ve diğer iyatrojenik faktörlerin bir sonucu olarak mantar enfeksiyonlarının artışına neden olmuştur (Pfaller ve ark., 2014; Silva ve ark., 2012).

Çocuklarda sistemik bir mantar enfeksiyonunun tedavisi erken tanı ve doğru antifungal ilaç seçimiyle olmaktadır. Çocukların immün yetmezlik durumu, enfeksiyonun yeri ve şiddeti gibi hasta ile ilişkili faktörlere ek olarak, hastalığa neden olan mantarların doğru bir şekilde tanı ve tedavisi de çok önemlidir (Criseo ve ark., 2017).

İnvaziv kandidiyazis tanısı doğrulandıktan sonra, tanımlanan türlerin antifungal duyarlılık profilini belirlemek önemlidir. Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST), en yaygın türler ile ilişkili antifungal duyarlılık testi için referans standartları geliştirmiştir (CLSI, 2008; Arendrup ve ark., 2016, CLSI, 2017).

*Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve risk faktörlerini değerlendiren erişkin hastalara yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ancak çocuk hastalarda mantar enfeksiyonu ve antifungal duyarlılıkla ilgili daha az çalışma ve bilgi vardır. Bundan

dolayı bu çalışmada; mantar enfeksiyonu düşünölen çocukların klinik örneklerinden izole edilen çeşitli *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının farklı yöntemlerle belilenmesi, Sensititre YeastOne test (TREK Diagnostic Systems, Inc., Cleveland, OH) ve Gradient Strip Test (E test- bioMérieux; Marcy l'Etoile, Fransa ve Durham, NC) testlerin referans yöntem olan Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (CLSI) (M27-A3 ve M27-S4) ile karşılaştırılması amaçlandı.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2. 1.CANDİDA TÜRLERİ

#### 2.1.1. Tarihçe

*Candida* cinslerinin tarihçesine yönelik ilk bilgiler Hippocrates dönemine kadar uzanır. Pamukçuğa neden olan mantar etkeni ilk olarak Langenbeck tarafından 1839 yılında bildirilmiştir. Pamukçuğun etkeni olan mantarın tarifi ise ilk kez 1842 yılında Gruby tarafından yapılmıştır. Robin bu organizmayı *Oidium albicans*, *Monilia albicans* olarak 1853 -1890 yılları arasında tanımlamıştır. Berkhout 1923'de çürümüş meyve ve sebzelerden ve tıbbi olgulardan izole edilen '*Monilia spp.*' arasındaki farkları göstererek *Candida* cinsini 1923 yılında yeniden tariflemiştir (Yücel, 2002).

#### 2.1.2.Sınıflandırma

**Candida** türlerinin tümü Phylum Ascomycota içinde *Hemiascomycetes* sınıfında *Saccharomycetales* takımında *Candidaceae* ailesinde sınıflandırılır.

Candidalar yaklaşık 200 tür içerir, ancak filogenetik ilerlemeler bu cinsin yeniden oluşmasına neden olmaktadır. Olguların %90'ından fazlası *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. kefyr* tarafından oluşturulur (Howell ve ark., 2015).

*Candida claussenii* ve *Candida langeronii* içeren bazı türler *Candida albicans* içinde birleşmiştir (Wickes ve ark., 1992). *C. africana* jerm tüp pozitif klamidospore negatifliği nedeniyle *Candida albicans* ile ilişkilendirilse de ancak taksonomik yerleştirme daha kesin değildir (Romeo ve Griseo, 2011). Son zamanlardaki moleküler çalışmalar *C. africana* ile *C. stellatoidea* type I, *C. albicans* ile yüksek oranda fark bulmuşlardır, fakat birçok yazar *C. africana* türlerinin *Candida albicans*'in biovarı olarak düşünmektedirler (Jacobsen ve ark., 2008). *C. stellatoidea* type II, *Candida albicans*'in sukroz negative bir varyantı olarak kabul edilmektedir (Kwon-Chung ve ark., 1990). *Candida*

*dublinskiensis* fenotipik ve genotipik olarak *Candida albicans*' a benzemektedir (Howell ve ark., 2015).

*Candida* türleri eşeyli ve eşeysiz sporları aracılığı ile ürerler. Yıllardır eşeyli ve eşeysiz formları farklı isimlendirmeler almıştır. Ancak son yıllarda bunun bir isim altında toplanılmasına karar verilmiştir.

Son zamanlarda bazı Non-*C. albicans* türler 'species complexes' veya 'tür kompleksi' olarak gruplandırılmaktadır. Bunlardan *Candida parapsilosis* complex; üç tür (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, ve *C. metapsilosis*) birleşerek oluşmuştur (Tavanti ve ark., 2005). *Candida glabrata* species complex; *C. glabrata*, *Candida bracarensis* ve *C. nivariensis* türlerini içerir (Correia ve ark., 2006; Alcoba-Florez ve ark., 2005). *Candida rugosa* species complex; *C. rugosa*, *C. pseudorugosa*, *C. pararugosa* ve *C. neorugosa* türlerinden oluşur (Paredes ve ark., 2012). Diğer türler sıklıkla eşeyli formları ile (burda eşeyli formlar parantez içinde yazılı) *Candida ciferri* (*Trichomonascus ciferri*), *Candida famata* (*Debaryomyces hansenii*), *Candida guilliermondii* var. *membranifaciens* (*Kodamaea ohmeri*), *Candida kefyr* (*Kluyveromyces marxianus*), *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*), *Candida lipolytica* (*Yarrowia lipolytica*), *Candida lusitaniae* (*Clavispora lusitaniae*), *Candida pelliculosa* (*Wickerhamomyces anomalus*), ve *Candida utilis* (*Lindnera jadinii*) ile isimlendirilirler. Tıbbi önemi olan bazı türlerin *Candida norvegensis* ve *C. zeylanoides* gibi daha eşeyli formları tanımlanmamıştır (Howell ve ark., 2015).

### 2.1.3 Morfoloji ve Boyanma Özellikleri

*Candida* türlerinin morfolojik özelliklerini incelediğimizde tek hücreli, hücre duvarında kitin ve/veya selüloz içeren, ökaryotik kemoheterotrof organizmalardır. *Candida* türleri genellikle çapları 4-6 pm arasında değişen yuvarlak veya oval maya mantarlarıdır. Tomurcuklanma (blastospor) veya ortadan ikiye bölünme ile çoğalırlar (Koc, 2002). *Candida* türlerinde oluşan yalancı hif (pseudohif), gerçek hif ve bir hifin ucunda veya arada bulunan tek hücreli, kalın duvarlı, klamidospore oluşturabilirler. Blastokonidyum, yalancı hif, klamidospore, germ tüp oluşumu ve askospor oluşumu tür tanımında önemlidir (Koc, 2002; Dixon ve ark., 2003). *Candida* türleri Gram pozitif boyanır. Maya elemanlarının örnekler içinde aranmasında laktofenol mavisi, direkt lateks aglütinasyon test, kalkoflor beyazı floresan boyama kullanılır (Howell ve ark., 2015; Koc, 2002; Dixon ve ark., 2003).

#### 2.1.4. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

*Candida* türlerinin çoğu yaygın kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik besi yerlerinde özel mantar besi yerlerine gerek duymadan kolaylıkla üreyebilirler. Koloniler genellikle 48-72 saatte, özellikle patojen olan türler oksijenli/oksijensiz ortamda 25-37°C de, saprofitler ise daha düşük ısıda üreyebilirler (Howell ve ark., 2015). *Candida* türleri Sabouraud dekstroz agar (SDA) gibi primer izolasyon besiyerlerinde üreyip genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı kokulu S tipi koloniler oluştururlar (Çerikçioğlu, 2017). *Candida* kolonileri S formundan R formuna kendiliğinden dönüşebilir. Bu durum daha çok miçellerin artması ile ilgilidir. Bakterilerin ve küflerin üremesini önlemek için primer izolasyon besiyerinin bileşimine sikloheksimid, gentamisin, kloramfenikol gibi antibiyotikler eklenebilir (Howell ve ark., 2015).

*Candida* türlerinin üreyebilmesi için besiyeri ortamında organik bir azot ve karbon kaynağına glukoz, amonyum tuzu, fosfat, biyotin ve serbest metallerin (Fe, Zn, Ca gibi) bulunması, ortam pH'sının 2-8 arasında olması yeterlidir. Oksijen varlığında spesifik karbonhidratları tek karbon kaynağı olarak kullanabilirler. Besinlerini absorpsiyon yolu ile buldukları ortamdan kolayca sağlayabilirler ve ortamın nem oranının %95-100 arasında olması gerekir (Koc, 2002; Edwards, 2000).

#### 2.1.5. Epidemiyoloji

*Candida* türleri insanlarda ve hayvanlarda normal flora üyesi olarak bulunmaktadır. *Candida* türleri insan vücudunda özellikle GİS, orofarenks, deri ve vajen gibi çeşitli bölgelerden izole edilebilirler. Ayrıca çevrede, yiyecekler üzerinde ve hastane ortamında da bulunabilirler (Edwards, 2000; Akan, 2006).

Sağlıklı bireylerde *Candida* taşıyıcılığı %25-50 arasındadır. Bu oran hastanede yatan hastalarda ve kemoterapi alanlarda daha yüksektir. Ayrıca kemoterapi nedeniyle veya cerrahi girişimler sonucu bozulan epitel dokulardan kana karışırlar. *Candida* enfeksiyonları büyük çoğunlukla endojen kaynaklıdır (Akan, 2006). Ancak insandan insana sağlık personelleri aracılığıyla ellerle bulaşma da bildirilmektedir (Edwards, 2000).

Yapılan çalışmalara göre, hastane personelinin ellerinde %33-75 oranında çeşitli *Candida* türleri taşınabilmektedir (Singh, 2001).

Hastane ortamı, *Candida* türleriyle kolonizasyonun gelişmesini artırır ve bu türlerin daha virulan hale gelmesini kolaylaştırabilir. Kandidemi, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ve gelişmiş dünya ülkelerinin çoğunda; yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya cerrahi servislerde non-nötropenik sepsis ataklarının yarısından fazlasını oluşturur (Howell ve ark., 2015).

Fırsatçı mantar enfeksiyonlarında en sık etken *Candida* türleridir. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonu kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında ABD'de dördüncü en sık etkendir ve mortalite %49 oranında yüksektir (Tille, 2014).

*Candida* enfeksiyonları çeşitli türlerden kaynaklanır. Özellikle *C. albicans* en sık izole edilen mayadır (Tille, 2014). İzole edilen diğer türler *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* ve *C. krusei*'dir. Bu organizmaların izole sıklığı bölgelere göre değişiklik gösterebilir. Son on yıldaki epidemiyolojik veriler, kandida enfeksiyonlarında artık NCAC türlerinin artışı ortaya koymaktadır.

ABD' de mikozların ulusal epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada da yedi cerrahi yoğun bakım birimi ile altı yenidoğan yoğun bakım biriminde hastane kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler arasında *Candida* türlerinin dördüncü sırada bulunduğu, etken olarak *C.albicans* (%48), *C.glabrata* (%24), *C.tropicalis* (%19), *C.parapsilosis* (%7), ve diğer türlerin (%3) soyutlandığı, sağlık çalışanlarının üçte birinin ellerinde *Candida* bulunduğu bildirilmiştir (Rangel-Frausto ve ark., 2009).

Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarında özellikle son yıllarda görülen artıştan bir takım faktörler sorumludur. Bunlar içinde AIDS, kanser ve diabetes mellitus gibi çeşitli hastalıklar nedeni ile bağışıklık sistemi bozulmuş veya bağışıklık sistemi baskılanmış hasta popülasyonunun artmış olması en önemlisidir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve kemoterapötik ajanların kullanımı, YBÜ'deki yaşam destekleyici sistemlerin giderek artması diğer önemli faktörlerdendir. Diğer risk faktörleri arasında sentral venöz kateter kullanımı, total parenteral beslenme, YBÜ'deki yatış süresinin uzaması, hemodiyaliz, ağır yanıklar, mekanik ventilasyon, nütropeni, organ nakilleri (kemik iliği ve solid organ) ve idrar kateteri varlığı sayılmaktadır (Akan, 2006; Gómez ve ark., 2009; Altıntop ve ark., 2019).

Karın içi cerrahi işlemlerin de kandidiyaz açısından risk faktörü oluşturduğu bildirilmektedir. Geniş etki spektrumlu antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal ve

kutanöz bakteriyel floranın azalıp *Candida* sayısının artması ve cerrahi işlemin de penetrasyonda ve yayılımında kolaylaştırıcı olduğu düşünülmektedir (Gómez ve ark., 2009).

Özellikle antifungal profilaksiler ve azol türevlerinin yoğun kullanımları *C albicans* ve *C. tropicalis* türlerinde azalmaya neden olurken azollere dirençli *C glabrata* ve *C krusei* türlerinde artışlara yol açmıştır (Altıntop ve ark., 2019). *Candida* türlerinin dağılımı aynı zamanda yaşla ilişkilidir. Yenidoğan kandidemilerinde *C. albicans* ve *C. parapsilosis* baskınken, *C. glabrata* ve diğer türler nadirdir. Erişkinlerde ise *C. albicans* ve *C. glabrata* en sık izole edilen türlerdir. (Aygün ve Öztürk, 2006).

Flukonazole olan doğal direnci nedeniyle önemli bir tür olan *C. krusei*, özellikle flukonazol profilaksisi uygulanan merkezlerde sorun oluşturmaktadır. *C. krusei*' ye bağlı infeksiyonlar en sık nötropenik kanser hastalarında görülüp, bunlar içinde lösemiler ilk sıradadır. *C. krusei* ilk kez 1991 yılında flukonazol profilaksisi alan nötropenik ve kemik iliği transplantasyonu geçiren hastalarda bildirilmiştir.

Kandidemiler arasında etken olarak nadiren izole edilen *C. lusitaniae* amfoterisin B' ye doğal dirençli olması nedeniyle önemlidir (Hawkins ve Baddour, 2003). Birçok çalışma *C. glabrata*' nın yenidoğan ve çocuklarda nadir olduğunu, yaş ilerledikçe görülme olasılığının arttığını göstermektedir (Chong ve ark., 2012).

*C. parapsilosis* vasküler kateterler ile ilişkili olup, hastane çalışanlarının elinde en fazla bulunan türdür. "Slime" oluşturmaları ve sentetik yüzeylerde kolaylıkla kolonize olmaları sebebi ile uzun süreli santral venöz kateter kullanımı ve total parenteral beslenme bu türün neden olduğu kandidemiler için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu tür özellikle çocuklarda sık görülmektedir.

*C. tropicalis* özellikle kanser hastalarında ve kemik iliği alıcılarında kandidemi ve invaziv kandidiyazisten sorumlu olan türdür. En yüksek risk faktörü olarak nötropeni bildirilmiştir (Chong ve ark., 2012).

*Candida* enfeksiyonlarının insandan insana geçişi mümkündür. Nadiren laboratuvar kontaminantı olabilirler. Bu yüzden pozitif bir kültür sonucu laboratuvar veya cilt kontaminasyonu açısından sorgulanmalıdır.

### 2. 1. 6. Patogenez

İmmün yetmezlikli çocuklarda fırsatçı mantar patojenleri arasında *Candida* türleri en yaygın olanıdır (Murray ve ark., 2010). Kandidiyazislerin patogenezi her bir türe göre değişiklik gösterebildiği için oldukça karmaşıktır. *Candida* türlerinin epitel ve mukozada kolonize olması, adezyonu ve buradan invazyonu önemli bir faktördür (Tille, 2014). *Candida* türlerinin kan dolaşımına, gastrointestinal sistemden translokasyonla veya kontamine vasküler kateterler aracılığıyla ulaştığı buradan karaciğer, dalak, böbrekler, kalp ve beyin gibi önemli organlara yayıldığı gösterilmiştir (Murray ve ark., 2010).

Konağın bağışık sistemi yanında *Candida* türlerinin virülans faktörleri de hastalık sürecinin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (Kullberg ve Arendrup, 2015).

*Candida*'ların yüzeyindeki hidrofobik moleküller patogenezde önemlidir ve bu yüzey hidrofobikliği ile adezyon arasında güçlü bir ilişki vardır. Fenotipik dönüşüm, hifa ya da psödohifa üretebilmesi yine patogenezde rol oynayabilir (Tille, 2014).

*Candida* türlerinin patojenitesi, filamentöz formlarla konakçı savunma mekanizmalarından korunma, adezyon, biyofilm oluşturma kapasitesi (konak dokuda ve tıbbi cihazlarda) ve fosfolipaz, lipaz ve hemolizin olarak isimlendirilen doku yıkıcı hidrolitik enzimlerin üretimi gibi bazı virülans faktörlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (Rodrigues ve ark., 2014).

*Candida* türlerinin çeşitli dokular ve cansız yüzeylere adherensi, mayanın konak ile ilişki kurmasında ilk basamağı oluşturur ve kan dolaşımına yayılmalarını sağlar (Çerikçioğlu,2017; Schmidt ve ark., 2012). Ayrıca *Candida* türlerinin etkili bir şekilde adherensi, uzun süreli kandidemilerin kaynağı olan santral venöz kateterlerde biyofilm oluşumunu kolaylaştırır (Kullberg ve Arendrup, 2015; McCarty ve Pappas, 2016).

### 2.1.7. *Candida* Türlerinin Klinik Önemi

*Candida* türlerinin kolonizasyonu yüzeysel enfeksiyonlardan sistemik yaygın enfeksiyonlara kadar geniş hastalık spektrumuna neden olmaktadır (Altıntop ve ark., 2019; Fu ve ark., 2017). Kandidiyazis, *Candida* türlerinin neden olduğu bir enfeksiyondur. Çeşitli vücut bölgelerinden aynı maya türünün aynı anda izole edilmesi, yaygın enfeksiyon ve fungeminin iyi bir göstergesidir (Altıntop ve ark., 2019; Howell

ve Hazen, 2016). Primer immun yetmezlikli, YBÜ'deki, santral venöz kataterli ve yenidoğan dönemindeki çocuklar en sık kandidemi gelişebilecek risk grubunda yer alır.

Çocuklarda bu risk grupları aşağıdaki gibidir (Altıntop ve ark., 2019; Pana ve ark., 2018);

- Santral venöz kateter varlığı
- Bağışıklık baskılanması (örneğin; hematolojik malignite, solid organ veya kök hücre nakli, antineoplastik kemoterapi, nötropeni, uzun süreli glukokortikoid kullanımı)
- Gastrointestinal mukozanın zarar görmesi (örneğin; antineoplastik kemoterapi veya immün modülatörler, abdominal cerrahi, gastrointestinal perforasyon veya anastomoz sızıntısı ile ilgili)
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Parenteral beslenme
- Hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği
- Mekanik havalandırma
- Genetik duyarlılık

Birden fazla merkezde olgu/kontrol çalışmasında yukarıdakilerin hangisinin daha önemli olduğu belirlenemediği bildirilmektedir.

Çocuklarda ve erişkinlerde *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlar aşağıda belirtilen şekillerde olmaktadır (Pana ve ark., 2018, Zaoutis ve ark., 2010; Uzun, 2006);

#### **A) Yüzeysel *Candida* Enfeksiyonları**

##### a) Oral Kandidiyazis

- Akut pseudomembranöz oral kandidiyazis (pamukçuk):
- Kronik atrofik kandidiyazis
- Kronik hiperplastik kandidiyazis

##### b) *Candida* Özofajiti

##### c) *Candida* Vulvovajiniti ve Balanit

#### **B) Primer Kutenöz Kandidiyazis**

- İntertrigo

- Ayak parmak aralarının *Candida* infeksiyonunda,
  - Konjenital kütanöz kandidiyazis,
  - Diyaper raş;
- a) Onikomikoz ve paronişi
- b) Kronik mukokutanöz kandidiyazis

**C) İnvaziv *Candida* Enfeksiyonları**

- a) Kandidemi
- b) Akut dissemine kandidiyazis
- c) Kronik dissemine kandidiyazis
- d) Gastrointestinal kandidiyazis
- e) Pulmoner kandidiyazis
- f) Tromboflebit

**D) Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları**

- Menenjit
- Beyin apsesi ve metastatik ensefalit

**E) Kardiyovasküler Enfeksiyonlar**

- Endokardit
- Miyokardit
- Perikardit

**F) Üriner Sistem Enfeksiyonları**

- Renal Kandidiyazis
- Alt Üriner İnfeksiyon

**G) Kemik ve Eklem Enfeksiyonu**

- Osteomyelit
- Artrit

## H) Oküler Enfeksiyon

- Endoftalmit

## I) Allerjik Kandidiyazis

### 2.1.8. *Candida* Türlerinin Laboratuvar Tanısı

*Candida* türleri normal florada da bulduklarından klinik örneklerde üreyen *Candida* türlerinin klinik bir öneminin olup olmadığını tahmin etmek ve rapor edilip edilmemesi için iyi bir klinik-laboratuvar işbirliğinin kurulması gerekir. *Candida* türlerinin tanımlanmasında klinik örneğin uygun yerden uygun zamanda, uygun bir şekilde alınması ve gönderilmesi ve uygun laboratuvar işlemlerinin yapılması gerekir (Howell ve ark., 2015; Howell ve Hazen, 2016).

*Candida* enfeksiyonlarının tanısı için alınacak örnekler olarak; kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, eksüda, solunum yolu örnekleri, doku, biyopsi örnekleri, ağız ve vajen sürüntü örnekleri, saç-tırnak-deri örnekleri sayılabilir (Howell ve ark., 2015; Howell ve Hazen, 2016).

### 2.1.9. Çocukların *Candida* Enfeksiyonlarının Tedavisi ve Kullanılan Antifungal İlaçlar

Yüksek invaziv kandidiyazis şüphesi olan hastalar için; örneğin, immün sistemi baskılanmış hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen devam eden ateş veya karakteristik muayene bulguları ve önemli risk faktörleri olan çocuklarda antifungal tedavi başlatılabilmektedir. Özellikle antifungal tedavi, *Candida* bir kan kültüründe veya diğer uygun laboratuvar örneklerinde (örneğin idrar kültürü, biyopsi örnek kültürü) tanımlandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Antifungal tedavinin erken başlatılması (yani, kan kültürlerinin elde edilmesinden sonraki 24 saat içinde), invaziv kandidiyazisli hastalarda sağ kalımın artmasıyla ilişkilidir (Garey ve ark., 2006; Kollef ve ark., 2012).

Amfoterisin B ve flukonazol, çocuklarda kandideminin tedavisinde devam eden güvenlik ve etkinlikleri nedeniyle uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, amfoterisin B, diğer azoller ve ekinokandinlerin lipid formülasyonları çocuklarda güvenlik, etkinlik ve farmakokinetiği hakkında bilgi edinildikçe giderek daha fazla kullanılmaktadır (Tsekoura ve ark., 2019; Palazzi ve ark., 2014).

The European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ve The International Immunocompromised Host Society (ICSH) komitelerinin beraber çalışarak 2017 yılında yayınladığı son kılavuzda lösemi ve hematopoetik kök hücre nakli hastalarının kandidiyazis, aspergilloz, mukormikoz tedavisi için yönergeler bulunmaktadır (49). Bu kılavuzda (ECIL-6) hematolojik hastalığı olmayan kandidemi de ancak tür tanımlanması yapılmamış başlangıç tedavide; kateter çıkarılmamış ise ilk seçenekler Lipozomal AmB (LAmB) veya ekinokandinler (AII); eğer hasta çok ağır değilse ve daha önce azol tedavisi almamış ise FLU, VOR, bunlar var ise MİKA, ANI, CAS veya LAmB (AI) den biri seçenek olarak kullanılabilir. Eğer hastanın bir hematolojik hastalığı varsa ilk seçenek olarak MİKA, ANI, CAS veya LAFB (AII) den biri kullanılabilir (49). ECIL-6 da eğer kandidemide tür tanımlanması yapılmışsa ve hematolojik hastalığı olmayan kandidemi de başlangıç tedavisinde; ilk seçenekler *C. albicans* için AmB lipid complex (AII), AmB colloidal dispersion (AII), Ekinokandin (AI), eğer hastalığı şiddetli değilse FLU (AI), LAmB (AI) den birisi olabilir. *C. glabrata* için Ekinokandin (AI) düzeyinde; *C. krusei* için Ekinokandin (AII) düzeyinde; *C. parapsilosis* için FLU (AII) düzeyinde kullanılabileceği bildirilmektedir. Eğer hastada bir hematolojik hastalık varsa ilk seçenekler; *C. albicans* için Ekinokandin (AII) düzeyinde; *C. glabrata* için Ekinokandin (AII) düzeyinde; *C. krusei* için Ekinokandin (AIII) düzeyinde; *C. parapsilosis* için FLU (AIII) düzeyinde olabileceği rapor edilmektedir (Tissot ve ark., 2017).

## **Sistemik Kandidiyaziste Kullanılan antifungaller**

### **2. 1. 9. 1. Polyen Makrolid Antifungal İlaçlar**

**Amfoterisin B (AmB):** Amfoterisin B, 1959'da sistemik kullanıma girerek yaklaşık 40 yıl boyunca invazif mikozların tedavisinde kullanılmıştır. AmB, mantar hücre zarının ergosterol bileşenini bağlar ve membranın bütünlüğünü bozup seçici geçirgenliğini değiştirir (Tille, 2014; Şenol, 2008). *Streptomyces nodosus* tarafından üretilir. AmB'nin sistemik antifungal tedavide ilk kullanılan deoksikolat formu (AmB-d) ve iki lipid formülasyonu (AmB lipid kompleksi (ABLK) ve lipozomal AmB) bulunabilmektedir (Kullberg ve Arendrup, 2015). Bu ajanlar, *Candida* türlerine karşı AmB-d ile aynı aktivite spektrumuna sahiptir, ancak günlük dozaj rejimleri ve toksisite profilleri her

ajan ve çocukların yaşına göre farklıdır (McCarty ve Pappas, 2016). LAmB en önemli üstünlükleri deoksikolat formuna göre nefrotoksisite riskini azaltmasıdır (Şenol, 2008).

Çocuklarda mantar enfeksiyonlarının tedavisi ile ilgili deneyimlerin çoğu, amfoterisin B deoksikolat (konvansiyonel amfoterisin) ile olmuştur. Bununla birlikte, neonatal dönemin dışında amfoterisin B deoksikolat kullanımı, ilaca bağlı toksisiteler nedeniyle düşmüştür.

Her ne kadar çok küçük çocuklar amfoterisin B deoksikolatı yetişkinlerden daha iyi tolere etme eğiliminde olsalar ve daha az nefrotoksisiteye sahip olsalar da, çoğu çocuk için altta böbrek yetmezliği bulunanlar da dahil olmak üzere LAmB önerilmektedir ve ilaç verilirken glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlendirilir (Schwartz ve Work, 2009).

**Flusitozin (5-florositozin):** Sentetik florlu bir sitozin analogudur ve antimetabolit görevi gören mevcut tek antifungal ajandır (Lockhart ve Warnock, 2015). Flusitozin pirimidin metabolizmasını ve dolayısıyla duyarlı mantar hücrelerinde DNA, RNA ve protein sentezini bozar (Tille, 2014; Lockhart ve Warnock, 2015). Ayrıca, DNA sentezinin güçlü bir inhibitörü olan florodeoksiüridin monofosfata metabolize edilir. Flusitozin ve amfoterisin B kombinasyonu, sinerjistik olarak etki eder ve *Candida spp.* ve *Cryptococcus spp.* ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır (Tille, 2014).

### 2. 1. 9. 2. Azol Grubu Antifungal İlaçlar

Azoller, ergosterol sentezini etkileyerek mantar hücre zarının bütünlüğünü bozar (Tille, 2014). Ergosterol oluşumunda kilit bir enzim olan lanosterol 14 $\alpha$  - demetilaz'ı inhibe ederler.

Çocuklarda kandidemi ve invaziv kandidiyazın tedavisinde mevcut olan azol antifungal ajanları arasında flukonazol ve vorikonazol en sıklıkta kullanılmasına rağmen diğer azol antifungal ajanların (örneğin, posakonazol, isavukonazol) güvenliği ve etkinliği yeterince çalışılmamıştır.

**Flukonazol (FLU) :** Oral veya intravenöz uygulamaya uygun olan suda çözünebilir bir triazoldür (Tille, 2014; Lockhart ve Warnock, 2015). Flukonazol direnci için risk faktörleri arasında nötropeni ve yeni azol kullanımı bulunur. *C. krusei*, flukonazole karşı yapısal olarak dirençli olduğundan *C. krusei*'den şüpheleniliyorsa veya izole edilmişse flukonazol kullanılmamalıdır.(Orozco ve ark., 1998). Çocuklarda yarı ömür

daha kısa olduğu için çocuklar yetişkinlerden daha yüksek dozlarda flukonazol kullanması gerekmektedir (Seay ve ark., 1995).

*C. glabrata*'nın flukonazole duyarlılığı değişkendir. *C. glabrata* flukonazole duyarlı, doza bağlı duyarlı veya dirençli olabilir (Tille, 2014).

**Ketakonazol (KET):** Sistemik uygulama için hala mevcut olan tek antifungal imidazoldür. Fakat asıl kullanımını günümüzde topikal bir ajan olarak uygulanmasıdır. *Candida spp.* ve *C. neoformans*'a etkilidir, ancak yeni triazolere göre bu etki daha azdır (Lockhart ve Warnock, 2015). Kronik mukokutanöz kandidiyazisin uzun süreli oral tedavisinde kullanılabilir. İn vivo fungistatiktir, çünkü terapötik konsantrasyonları fungisidal seviyelere ulaşamaz (Tille, 2014). Çocuklarda ketakonazol sistemik uygulama ilgili literatürde çok az çalışma vardır (Uzun, 2006)

**Posakonazol (POS):** İkinci jenerasyon geniş spektrumlu bir triazol bileşiğidir (Lockhart ve Warnock, 2015) ve itrakonazolün hidrosillenmiş analogudur (şenol, 2008). Posakonazol, *Candida* türleri, *Aspergillus terreus*, *Fusarium* türleri ve *Mucorales* dahil olmak üzere dermatofitlere karşı etkili bir azoldür (Tille, 2014). *Candida* türlerine karşı in vitro aktivitesi vorikonazol ile benzerlik gösterir, ancak invaziv kandidiyazis tedavisi için klinik veriler yetersizdir (McCarty ve Pappas, 2016). İmmun yetmezlikli çocuklarda güvenli etkinliği olduğu bildirilmektedir (Vicenzi ve Cesaro, 2018).

**Vorikonazol (VOR):** Oral veya intravenöz uygulanabilir ikinci jenerasyon geniş spektrumlu bir triazol bileşiğidir. (Lockhart ve Warnock, 2015). İnvaziv kandidiyazis için etkilidir, ancak rutin kullanımda rolü sınırlıdır. Klinik kullanımı, genellikle flukonazole dirençli vorikonazole duyarlı *C. krusei* ve *C. glabrata*'ya bağlı invaziv enfeksiyonu olan hastalardır.

Vorikonazole dirençli olduğu bilinen *Mucorales*'lerin enfeksiyonlarında ve aktif formu idrar ile atılmadığı için idrar kandidiyazında kullanılmamalıdır (Tille, 2014). Geçici görme bozuklukları ve karaciğer enzimlerini yükseltmesi önemli yan etkileridir (Tille, 2014).

Çocuklar için önerilen voriconazole dozu yařa göre değişir (Karlsson ve ark., 2009).

**İtrakonazol (IT):** Yüzeysel mantar enfeksiyonlarından dermatofitozlar, onikomikoz, pityriasis versicolor ve kandidiyazisin mukozal ve kutanöz formları gibi çeşitli mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lockhart ve Warnock,

2015). Genellikle mukozal veya özofageal kandidiyazis hastalarında flukonazol tedavisi ile başarısızlık durumlarında önerilmektedir (McCarty ve Pappas, 2016). Ancak çocuk hastalardan izole edilen *Candida* türlerinde itrakonazole dirençli suşlar bildirilmektedir (58). Uzun yarı ömrü nedeniyle günde tek doz kullanılabilme avantajıdır (Şenol, 2008)

**İsavukonazol (ISA):** Yakın zamanda onaylanmış geniş spektrumlu bir triazol antifungaldir (McCarty ve Pappas, 2016). Özellikle çocukların mukormikozis ve aspergillozis tedavisinde ECIL raporlarına göre öncelikle önerilen bir ilaçtır. İsavukonazol *C. krusei*, *C. guilliermondii* ve *C. glabrata*'ya karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir, ancak rutin kullanımları için öncelikle önerilmemektedir (Tissot ve ark., 2017).

### 2. 1. 9. 3. Ekinokandinler

Ekinokandinler, mantar hücre duvarını hedef alan yeni bir yarı-sentetik lipopeptid antifungal ilaç sınıfıdır (Lockhart ve Warnock, 2015). 1,3-b-D-glukan sentaz enzimini inhibe ederek mantar hücre duvarı sentezini bozar. Ciddi mantar enfeksiyonlarının tedavisi için üç ekinokandin onaylanmıştır: anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin (Tille, 2014; Lockhart ve Warnock, 2015). Yüksek moleküler ağırlıklarına ve düşük oral biyoyararlanımlarına bağlı olarak, bu ilaçlar sadece intravenöz preparatlar olarak mevcuttur. Günümüzde, özellikle kandidiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Lockhart ve Warnock, 2015). Ekinokandinler çoğu *Candida* türüne karşı önemli bir fungisidal aktivite göstermektedir; Bu ajanların her biri randomize karşılaştırmalı klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %70-75'inde başarı sağlamıştır (McCarty ve Pappas, 2016).

Ekinokandinler erişkinlerde invaziv kandidiyazın tedavisi için birinci basamak ajanlardır, amfoterisin B veya flukonazol kadar güvenli ve etkili olduklarını gösteren randomize çalışmalar mevcuttur. Çocuklarda yetişkinlere göre daha az veri olmasına rağmen ekinokandinler çocuklarda kantlanmış ve olası yaygın kandidiyazis için sıklıkla kullanılmaktadır (Zaoutis ve ark., 2009; Manzoni ve ark., 2014).

**Kaspofungin(CAS):** İlk kullanılan ve ekinokandinleri temsil eden bir antifungaldir. Kaspofungin *C.krusei* gibi flukonazole dirençli olan veya *C. glabrata* gibi sekonder dirençli olabilen *Candida* türlerine karşı fungisidal etkilidir (Tille, 2014).

Ekinokandinler; göz, merkezi sinir sistemi veya idrar yoluna kötü penetrasyonundan dolayı kandidiyazis için önerilmemektedir.

Çocuklarda ekinokandinler için genel dozaj standartize edilmemiştir (Benjamin ve ark., 2006; 2013). Ekinokandin rejimlerinin tedaviye başlamadan önce bulaşıcı hastalıklar eczacısı veya klinisyeni ile tartışılmasını öneririz.

**Anidulafungin(ANI):** Geniş spektrumlu bir ekinokandindir. Flukonazole dirençli suşlar dahil olmak üzere *Candida spp.*'ye karşı etkilidir (Tille, 2014).

Anidulafungin, çocuklarda kullanılması onaylanmamıştır. Alternatif olmadığı durumlarda, doz günde 1,5 mg / kg olarak kullanılabilceği önerilmektedir .(Benjamin ve ark., 2006)

**Mikafungin(MİKA):** Genç erişkin ve pediyatrik hastalarda *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde ve profilaksisinde kullanılır (Tille, 2014; Leverger ve ark., 2019).

Mikafungin hematopoetik hücre nakli yapılan  $\geq 4$  aylık üzerindeki çocuklarda kandidemi, invaziv kandidiyazis, *Candida* peritonit ve abse, özofageal kandidiyazis ve *Candida* enfeksiyonlarını önlemek amacıyla profilaktik tedavi için kullanım onayı almıştır (Undre ve ark., 2012). Önerilen doz, endikasyona ve klinik cevaba göre değişir.

## 2. 1. 10. Antifungal Duyarlılık Testleri

İnvaziv kandidiyazis tanısı doğrulandıktan sonra, tanımlanan türlerin antifungal duyarlılık profilini belirlemek önemlidir. Tür tanımlanması yapıldığı durumlarda intrinsik direnç belirlenir ancak sekonder direnç doğru duyarlılık testi ve klinik sınır değerlerinin belirlenmesi ile mümkün olur. CLSI ve EUCAST, en yaygın türler ile ilişkili klinik sınır değerler ile antifungal duyarlılık testi için referans standartları geliştirmiştir (CLSI, 2008; 2017).

### 2. 1. 10. 1. Standart Broth Dilüsyon Yöntemleri

*Candida* türlerinin test edilmesi için uluslararası olarak tanımlanmış sıvı mikrodilüsyon testi, antifungal duyarlılık testi için en yaygın kullanılan referans yöntemdir. Bu referans yöntemler; CLSI M27-A3 (CLSI, 2008) ve EUCAST EDef 7.2 belgesinde bildirilmektedir (Arendrup ve ark., 2012; Johnson ve Arendrup, 2015).

Mantar enfeksiyonlarının sıklığının artması antifungallerin sıklıkla kullanılmasına neden olmaktadır. Tedavideki yaklaşımların düzenlenmesinde, standart antifungal

duyarlılık yöntemlerinin önemi artmıştır. Antifungal duyarlılık testi için standart edilmesi için 1992 den bugüne eski adıyla NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) yeni adıyla CLSI (clinical and laboratory standard institute) hem maya hem de küflerde standart yöntemleri tanımlamak için raporlar yayınlamışlardır. Bunlar Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanılmak için değerlendirilip ve tanınmıştır. Bunlar; 'M27-A3 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard 04/28/2008' maya antifungal ilaçlara duyarlılıklarını belirlemek için kullanılmak üzere geliştirilmiş mikrodilüsyon yöntemleridir (CLSI, 2008).

CLSI, son yıllarda, *Candida* türleri için triazol direnç sınır değerlerini revize etmiş ve türe özgü "klinik direnç sınır değerleri (clinical breakpoint; CBP)"nin kullanılmasının, direnci belirlemede daha özgün ve duyarlı olduğunu bildirmiştir (CLSI-S4)

CLSI, *Candida* türleri için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yorumlanmasında türe özgü CBP'in kullanımını önermiştir. Türe özgü CBP'nin bulunmadığı durumlarda ise, "epidemiolojik eşik değerler (epidemiological cutoff value; ECV)"in kullanılabileceği bilgisini vermiştir. Epidemiyolojik eşik değerlerin; vahşi tip (antifungal ile karşılaşmamış veya kazanılmış direnç mekanizmaları saptanmayan) ile vahşi olmayan tip (mutasyonel veya kazanılmış dirençli izolatlar) belirlenmede kullanılması önerilmektedir. Yani vahşi tip (WT)(MİK < ECV) ile vahşi olmayan tip (Non-WT) (MİK > ECV) kökenlerin ayırımında ise ECV kullanıldı (Pfaller ve Diekema, 2012; Pfaller ve ark. 2012).

Antifungal duyarlılık testleri için 1997 yılında "The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases" (ESCMID) "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST)'i oluşturmuştur. 2002 yılında EUCAST yeniden yapılandırılmış ve bugünkü şeklini almıştır EUCAST tarafından mayalar için EUCAST-E.DEF.7.1 sıvı mikrodilüsyon testi yayınlamıştır.

CLSI M27-A3 ve EUCAST-E.DEF.7.1 kullanımı ve farkları **Tablo 1** de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Mayalar için iki referans yöntem CLSI M27-A3,M27-S4 ve EUCAST-E-DEF 7.1 göre Mikrodilüsyon uygulamaları için standartlar (Johnson ve Arendrup, 2015)

	CLSI M27-A3	EUCAST-E-DEF 7.1
<b>Uygulama alanı</b>	maya	maya
<b>İnokulum</b>	0,5 McFarland standart bulanıklığında süspansiyonu ( $1-5 \times 10^6$ CFU/ml)hazırlandı. Test inokulum: (1/1000 sulandırım) $0.5 \times 10^3 - 2.5 \times 10^3$ CFU/ml	0,5 McFarland standart bulanıklığında süspansiyonu ( $1-5 \times 10^6$ CFU/ml)hazırlandı.Test inokulum: ( 1/10 sulandırım) $0.5 \times 10^5 - 2.5 \times 10^5$ CFU/ml
<b>Besiyeri</b>	RPMI 1640 sıvı besiyerine % 0.2 glukoz ve MOPS eklenmiş, pH $7.0 \pm 0.1$	RPMI1640 sıvı besiyerine % 2 glukoz veMOPS eklenmiş, pH $7.0 \pm 0.1$
<b>İlaç dilüsyon aralıkları</b>	Flukonazol ve 5-flusitozin için : $0.125 - 64 \mu\text{g/mL}$ . Diğer azoler için: $0.03 - 16 \mu\text{g/mL}$ . AFB ve ekinokandinler için: : $0.03 - 16 \mu\text{g/mL}$	Flukonazol ve 5-flusitozin için : $0.125 - 64 \mu\text{g/mL}$ .Diğer azoller için: $0.015 - 8 \mu\text{g/mL}$ AFB ve ekinokandinler için: : $0.03 - 16 \mu\text{g/mL}$
<b>Mikrodilüsyon plağı</b>	Steril, tek kullanımlık, 96 kuyucuklu, 300 $\mu$ l kapasiteli düz tabanlı U tabanlı	Steril, tek kullanımlık, 96 kuyucuklu, 300 $\mu$ l kapasiteli düz tabanlı Düz tabanlı
<b>Değerlendirme</b>	Görsel	Spektrofotometrik 530 nm (alternatif 405 ve 450 nm)
<b>Isı</b>	35 $^{\circ}$ C	35 $^{\circ}$ C
<b>İnkübasyon süresi</b>	Bütün antifungallerde 24-48 saat değerlendirildi. (CLSI da: Amfoterisin B ve flukonazol için 24-48 saat, ekinokandinler için yalnızca 24 saat diğerleri için 48 saat)	Bütün antifungallerde 24 saat, <i>Cryptococcus</i> için 48 saat

<b>Sınır değeri</b>	Amfoterisin B için 100% inhibisyon ( üremenin olmadığı kuyucuk) azoller, ekinokandinler için $\geq$ % 50 inhibisyon. <i>Cryptococcus neoformans</i> için; Spektrofotometrik 530 nm 48 saat inkübasyondan sonra	Amfoterisin B için $\geq$ % 90 inhibisyon, azoller, ekinokandinler için $\geq$ % 50 inhibisyon
---------------------	--	--

---

## 2. 1. 10. 2. Alternatif Antifungal Duyarlılık Yöntemleri

Referans yöntemlere alternatif olabilecek daha kolay, tekrarlanabilir, kullanılabilirliği yüksek, ucuz ve uygun yöntemlerin arayışı halen devam etmektedir. Bunlar içinde en sık kullanılan ticari yöntemler; Gradient Strip Testi olan Etest (AB Biodisk, sonla, Sweden), Fungitest (Bio-Rad SDP, Paris, France), vitek 2 (bio merieux), BD Phonix (Diagnostic Systems Circle Sparks, MD USA), yeastone (Trek Diagnosytic system, Inc.), ATB fungus 2 (API-bio merieux, Marcy l'Etoile, Fransa), yanında araştırmacıların standart yöntemleri modifiye ettiği veya yeni yöntemler ile çalışmalar literatürlerde görülmektedir.

### 2. 1. 10. 2. 1. Kolorimetrik yöntemler

Ticari (Sensititre YeastOne, ASTY ve Fungitest) sistemler içinde alamar Blue kolorimetrik sistemlerde ve ticari olmayan (tetrazolium tuzu yöntemleri ve substrat alım indikatörleri) prosedürleri, antifungal duyarlılık testi için uyarlanmıştır. Bunlardan Sensititre YeastOne YO2IVD plağı (TREK Diagnostic Systems, Inc., Cleveland, OH) referans sistemle yüksek uyum elde edildiğini bildiren çalışmalar rapor edilmektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. (Davey ve ark., 1988; Pfaller ve ark., 1988).

### 2. 1. 10. 2. 2. Vitek 2 Maya Duyarlılık Testi

Mayalar için Vitek 2 (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Fransa) antifungal duyarlılık testi spektrofotometrik analize dayalı ve yoğun laboratuvarlarda kullanılmaya uygun hızlı, tekrarlanabilirliği yüksek ticari bir testidir. Bu testin, CLSI broth mikrodilüsyon

yöntemiyle, amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve vorikonazol için çoğu *Candida spp.* izolatu ile hızlı ve doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Pfaller ve ark., 2007).

### **2. 1. 10. 2. 3. Flow Sitometri (Akım sitometri) temeline dayanan yöntemler**

Flow sitometrik yöntemler, DNA'ya bağlanan vital boyalar ile ölü ve canlı hücre ayırma temeline dayanır. Bu yöntemde maya eklenen floresanlı boyalar hücrelerde ilaca bağlı membran hasarı oluştuğunda hücre içine girmektedir. Bu şekilde antifungal ilaçların etkinliği ve MİK değerleri belirlenebilmektedir (Wenisch ve ark., 2001). Ancak Flow sitometri cihazı gerekeceği için kullanılması pahalı testlerdir.

### **2. 1. 10. 2. 4. Gradient Strip Testi**

Gradient Strip Testi agar baz dayalı plastik striplerden antimikrobiyal ajanların gradient konsantrasyonlarında difuze olduğu antibiyotik duyarlılık testidir. Etest (bioMérieux; Marcy l'Etoile, Fransa ve Durham, NC), üretilen ilk antifungal gradient strip testidir (Pfaller ve ark., 2012).

E test stripler amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve anidofungin için ticari stripler vardır. Agar yüzeyinde üreme inhibisyon zonu ile antifungal emdirilmiş stribin kesiştiği noktadan MİK değeri saptanabilir. Bu test için önerilen besiyeri MOPS (morfolinopropan sülfonik asit) ile tamponlanmış RPMI 1640 katı besiyeridir. Uygulama kolaylığı ve uygulama esnasında gereksinim duyulan ek malzemelerin azlığı nedeniyle Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerindeki birçok rutin laboratuarda yüksek duyarlılıklı bir antifungal test olarak kullanılmaktadır (Espinel-Ingroff ve ark., 2018). Pahalı olması en önemli dezavantajdır.

Endpoint belirleme bazı suşlarda zor olmakla birlikte birçok *Candida* suşu için standart yöntemlerle uyumlu olduğu kabul edilmektedir (Espinel-Ingroff ve ark., 2018; Pfaller ve ark., 2010). Koç ve ark. (2000), *Candida* suşlarının amfoterisin B, ketokonazol, itrakonazol ve flukonazol duyarlılığı Etest antifungal duyarlılık testi ile referans yöntemine göre uyum sırasıyla % 93.1, % 85.2, % 82.3 ve % 79.4 olduğunu göstermişlerdir.

### 2. 1. 10. 2. 5. Moleküler yöntemler

Ayrıca antifungallere karşı mikroorganizmaların dirençlerini belirlemek için ve direnç mekanizmalarını ortaya çıkarmak için moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır (Hou ve ark., 2017).

*Candida* türlerinde azol antifungal ilaçlara karşı dirençli hale getiren birçok mekanizma vardır; bunlar biri hücre duvarı bileşiminde değişiklikler diğeri ise hedef genin artan regülasyonu ve hedef enzimlerdeki mutasyona yol açan değişiklikleri içerir (Sanglard ve ark., 2009). Ekinokandinlere karşı direnç, genellikle FSK1 geninin iki hot spot bölgesinin mutasyonlarına bağlıdır (Arendrup ve ark., 2013).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

#### 3. 1. Hasta örnekleri ve izolatlar

Haziran 2015 – Ocak 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi klinik ve polikliniklerinden sistemik mantar infeksiyonu ön tanısıyla takip edilen 18 yaş altı hastaların çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 78 adet *Candida* suşları çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığı, maya üretilmesine kadar geçen süre, servisi gibi bazı epidemiyolojik bilgileri kaydedildi.

Mikoloji laboratuvarında klinik örneklerin rutin direkt mikroskopik incelemesinden sonra, Sabouraud dekstoz agar (SDA) (Conda, Madrid, Spain) besiyerlerine ekim yapılarak kültürleri yapıldı. İzolatların SDA'daki koloni morfolojileri, germ tüp oluşturma özellikleri, mısır unu-Tween 80 agar besiyeri (Becton Dickinson and Company, Sparks, USA) ile yapılan lam kültüründe mikroskopik morfolojisi, kromojenik besiyerindeki (Brilliance™ *Candida* Agar, (CM1002), Oxoid, England) koloni rengi, üreaz aktivitesi ve API 20C AUX (bioMerieux, Fransa) kiti ile yapılan karbonhidrat asimilasyon testinin değerlendirme sonuçlarına göre tür tanımlanması yapıldı (Koc, 2002).

Çalışmada kalite kontrol izolatları olarak; *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *C. albicans* ATCC 90028 kullanıldı (CLSI, 2012).

#### 3. 2. Antifungal duyarlılık testi

Çalışmaya alınan 78 *Candida* izolatının antifungal duyarlılık profilleri amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, ketakonazol ve 5-flusitozin için sıvı

mikrodilüsyon testi ile CLSI M27-A3 referans yönteme göre; amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, ketakonazol, kaspofungin, anidulafungin ve posakonazol için gradient strip testi E test ile belirlendi.

Çalışmaya alınan 78 *Candida* izolatının Yeastone yöntemi ile amfoterisin B, flukonazol, 5-flusitozin, vorikonazol, itrakonazol, kaspofungin, anidulafungin, mikafungin ve posakonazole karşı duyarlılıkları belirlendi.

Kalite kontrol suşları olarak *Candida parapsilosis* ATCC 22019 ve *C. albicans* ATCC 90028 kullanıldı (Howell ve ark., 2015).

### 3. 2. 1. Sıvı Mikrodilüsyon Testi

Çalışmaya alınan 78 *Candida* izolatının antifungal duyarlılık profilleri, amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, ketakonazol ve 5-flusitozin için sıvı mikrodilüsyon testi ile CLSI M27-A3 referans yönteme göre ve değerlendirmede CLSI M27-A3, CLSI M27-S3 ve CLSI M27-S4 göre kullanıldı (Howell ve ark., 2015; CLSI, 2012 ).

Tablo 1’de *Candida* izolatının antifungal duyarlılık CLSI M27-A3 mikrodilüsyon testinin prosedürleri gösterilmektedir.

**Sıvı Mikrodilüsyon Antifungal duyarlılık testinde besiyeri:** RPMI 1640 Medium (L-glutamin içeren, sodyum bikarbonat ve fenol kırmızısı içermeyen) (Sigma-Aldrich, United Kingdom) besiyeri kullanıldı.

RPMI 1640 Medium ( bir litre için) 10.4 gr toz şeklindeki besiyerinden, 20 gr glukoz, 34.53 gr MOPS (3-N-morpholinopropane sulfonic acid) (PanReac&AppliChem, USA) Besiyerinin pH’ı 7 olacak şekilde ayarlandı. Otoklavda 121°C’de 15 dakikada steril edildi. Buzdolabında +4°C’de saklandı.

**Antifungaller :**Amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol, itrakonazol, ketakonazol ve 5-flusitozin (Sigma Chemical Co, St. Louis, USA) kullanıldı.

**Antifungal ilacın stok solüsyonlarının hazırlanmasında:** Flukonazol eritici ve sulandırıcı olarak sadece distile su ve besiyeri kullanılırken diğer antifungallerin eriticisi olarak DMSO ve sonra distile su ve besiyeri kullanıldı.

**Antifungallerin konsantrasyonları:** Flukonazol ve 5-flusitozin’in konsantrasyonları 0.125 µg/mL’den 64µg/mL’ye kadar; diğer antifungallerin 0.03 µg/mL’den16

$\mu\text{g/mL}$ 'ye kadar iki kat olarak hazırlandı.

### **Maya süspansiyonunun hazırlanması ve sulandırılması**

SDA'da üremiş 24-48 saatlik kolonilerinden steril serum fizyolojik içinde 0,5 Mc Farland standart bulanıklığında süspansiyonu hazırlandı. Bu süspansiyon, RPMI besiyeri ile 1/1000 oranında tekrar dilüe edildi ve maya inokülüm ( $0.5-2.5 \times 10^3$  hücre/ml) 2 kat olacak şekilde dilüsyon hazırlandı.

### **Testin yapılışı**

Mikroplakların her bir kuyucuğa 100  $\mu\text{l}$  sıvı RPMI 1640 besiyeri konuldu. Flukonazol ve 5-flusitozin'in test edileceği mikroplakların ilk kuyucuğuna besiyeri konulmadı. Bunlarda iki kuyucuğa stok antifungallerden konuldu. İlk kuyucuklara antifungal stok solüsyonundan 100 $\mu\text{l}$  konuldu. Otomatik pipet ile ilk kuyucuktan 100 $\mu\text{l}$  10. kuyucuğa kadar seri dilüsyon yapıldı. Mikroplakta 11. kuyucuk besiyerinin sterilite kontrolü, 12. kuyucuk üreme kontrolü olarak kullanıldı. Hazırlanan maya süspansiyonu, besiyeri kontrolü dışında kalan her bir kuyucuğa 100  $\mu\text{l}$  inoküle edildi. Mikroplaklar kapatılarak ve 37°C'de 48 saat inkübe edildi. İnkübasyonun 24. saatinde ve 48. saatinde değerlendirme yapıldı (Howell ve ark., 2015).

### **Antifungal Duyarlılık Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Son nokta ("endpoint"), her kuyucuktaki üreme derecesi kaydedilerek göz ile okunur. Gözle görülebilir bir üremenin olmadığı ilaç konsantrasyonu MİK değeridir. Amfoterisin B için kontrole göre %100 üreme inhibisyonu ve diğer antifungaller için %50 üreme inhibisyonunun gözleendiği nokta MİK değeri olarak belirlendi (Howell ve ark., 2015).

*Candida* suşlarının antifungal ajanlara duyarlılıklarının belirlenmesinde CLSI referans yönteme göre türe özgü klinik sınır değerlerine (CBP  $\mu\text{g/ mL}$ ) ve türe özgü direnç sınır değerlerinin henüz kesinlik kazanmamış olan suşlarda, belirlenmiş epidemiyolojik sınır değerleri (ECV  $\mu\text{g/ mL}$ ) kullanılarak duyarlılık profilleri değerlendirilmiştir (Howell ve ark., 2015; CLSI, 2012).

*Candida* suşlarının antifungal ajanlara duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan; CLSI M27-S3'te) ve CLSI M27-S4'te belirtilen türe özgü sınır değerler ve epidemiyolojik sınır değerleri (ECV  $\mu\text{g/ mL}$ ) **Tablo 2**'de gösterilmiştir (Pfaller ve ark., 2012).

Buna göre ketokonazolün bütün *Candida* suşlarına karşı; ayrıca *C. kefyr* suşunda AmB, 5-FU, IT, KET ve VOR'a karşı; *C. utilis* suşunda bütün antifungallere karşı ECV ve CBP değerleri belirlenmediği için değerlendirme yapılamamıştır.



**Şekil 1:** Sıvı mikrodilüsyon testi

### 3. 2. 2. Gradient Strip Testi

**Gradient strip testi** için ticari The Etest (bioMérieux; Marcy l'Etoile, France, and Durham, NC) kullanılmıştır.

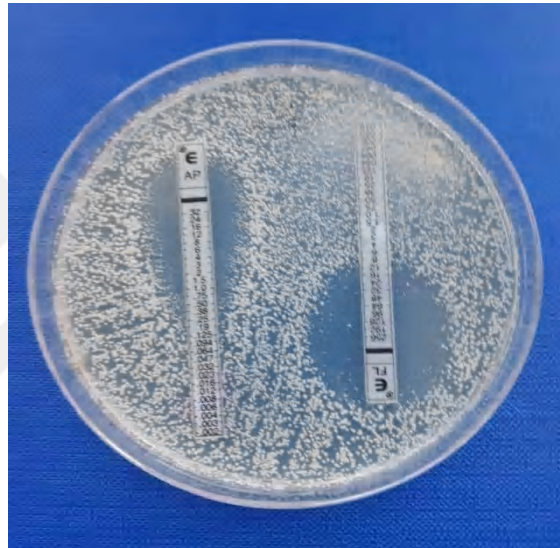
#### **Etest çalışması:**

**Besiyeri:** Besiyeri olarak % 2 glikoz, MOPS (PanReac&AppliChem) ve % 5 agar eklenmiş RPMI 1640 Medium (L-glutamin içeren, sodyum bikarbonat ve fenol kırmızısı içermeyen) (Sigma-Aldrich, United Kingdom) besiyeri pH'ı 7 olacak şekilde ayarlandı.

Otoklavda 121°C'de 15 dakikada steril edildikten sonra 50°C'ye soğuduğunda 9 cm çapında steril petri kaplarına 20 ml olacak şekilde dağıtıldı. Hazırlanan besiyerleri kullanım süresine kadar buzdolabında +4°C'de saklandı (Ranque ve ark., 2012; Arendrup ve ark., 2012).

**İnokulum hazırlanması:** SDA besiyerinde üreyen 24 saatlik maya kültüründen steril serum fizyolojik içeren tüp içine 0.5 Mc Farland bulanıklığında maya süspansiyonu hazırlandı.

**Testin yapılışı:** Maya süspansiyonu steril pamuklu eküvyon ile RPMI 1640 katı besiyeri içeren petri kaplarına yayıldı. Petriyerler 15 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletildikten sonra üzerine antifungal içeren şeritler (stripler) yerleştirildi ve 35°C'de 24-48 saat inkübe edildi (Ranque ve ark., 2012; Arendrup ve ark., 2012).



**Şekil 2:** Flukonazol ve Amfoterisin B Etest yöntemi

#### **Etest değerlendirilmesi:**

İnkübasyon sonunda oluşan inhibisyon elipsleri değerlendirilirken, üretici firma ve CLSI önerileri doğrultusunda AmB için üremenin tam inhibe olduğu (%100 inhibisyon) değer; diğer antifungaller için ise üremenin %50 inhibe olduğu değer, o antifungal için MiK değeri olarak kabul edildi. *Candida* suşlarının antifungal ajanlara duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan; türe özgü klinik sınır değerlerine (CBP  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ve/veya belirlenmiş epidemiyolojik sınır değerleri (ECV  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) kullanılarak duyarlılık profilleri değerlendirilmiştir (CLSI, 2012). (**Tablo 2**)

Buna göre ketokonazolün bütün *Candida* suşlarına karşı; ayrıca *C. kefyr* suşunda AmB, 5-FU, IT, KETO ve VOR karşı; *C. utilis* suşunda bütün antifungallere karşı ECV ve CBP değerleri belirlenmediği için değerlendirme yapılamamıştır.

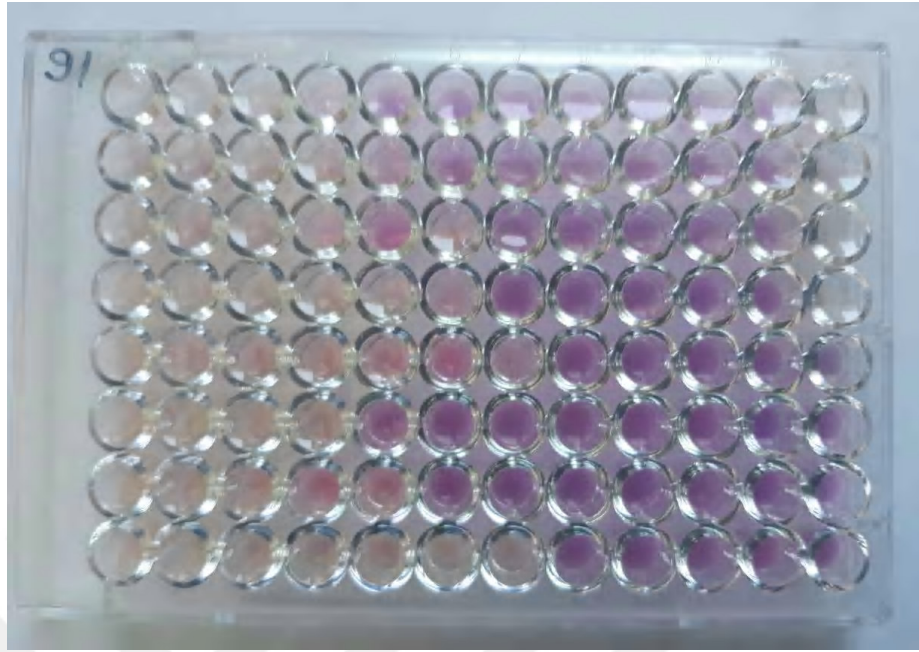
### 3.2.3. The Sensititre YeastOne panels

The Sensititre YeastOne panels (TREK Diagnostic Systems) CLSI mikrodilüsyon yönteminin temel aldığı ve üremenin kolorimetrik olarak belirlendiği ticari pleytlerde mikrodilüsyon yöntemidir. Bu pleytlere amfoterisin B, flukonazol, 5-flusitozin, vorikonazol, itrakonazol posakonazol ve kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin iki kat dilüsyonları (0.008- 16 µg/mL) hazırlanmış ve dondurulmuş antifungaller içerirler (Pfaller ve rak., 2008; 2012).

Testin yapılışı:

- 1-Dondurulmuş YeastOne panels pleytler çalışılmadan önce oda ısısına getirilir.
- 2-İnokulum hazırlanması: *Candida* türlerinin stok inokulumu SDA'daki 24 saatlik kültürden elde edilir. Süspansiyon TREK's nephelometer ile 0.5 McFarland stadardına göre M27-A3 referans yönteme uygun olarak hazırlanır. (Pfaller ve rak., 2008; 2012)
- 3- YeastOne Broth'a 20 µl süspansiyondan aktarıldı.
- 4-YeastOne plağa her kuyucuğa 100 µl süspansiyondan dağıtıldı (15 dakikada).
- 5-SDA üzerine kontrol için 10 µl için ekim yapıldı.
- 6- Plağın üzeri kapatılarak 35 °C de 24-48 saat inkübe edildi.

Üremenin olup olmadığı prosedürde gösterildiği şekilde Mavi (negatif), Kırmızı (pozitif) olarak renk değişimine göre değerlendirilir. Tablo 2'de gösterilen *Candida* suşlarının antifungal ajanlara duyarlılıklarının belirlenmesinde kullanılan; CLSI M27-S3'te ve CLSI M27-S4'te belirtilen türe özgü sınır değerler ve ECV sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir (CLSI, 2012).



**Şekil 3:** Yeastone antifungal duyarlılık testi

**Tablo 2 :** Antifungal duyarlılığın değerlendirilmesinde kullanılan *Candida spp.* özgü CLSI epidemiyolojik sınır değerleri (ECV) ve klinik sınır değerleri (CBP)

Maya suşları	Antifungal ajan	ECV (µg/ml)		CBP (µg/ml)			
		WT	Non-WT	S	SDD	I	R
<i>C. albicans</i>	Amfoterisin B	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤ 0.5	> 0.5	≤ 2	4	-	≥ 8
	Itrakonazol	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.12	0.25-0.5	-	≥ 1
	Posakonazol	≤ 0.06	> 0.06	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.03	> 0.03	≤ 0.12	-	0.25-0.5	≥ 1
	Anidulafungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Kasopfungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Mikafungin	≤ 0.03	> 0.03	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
<i>C. parapsilosis</i>	Amfoterisin B	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤ 2	> 2	≤ 2	4	-	≥ 8
	Itrakonazol	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Posakonazol	≤ 0.25	> 0.25	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.12	-	0.25-0.5	≥ 1
	Anidulafungin	≤ 4	> 4	≤ 2	-	4	≥ 8
	Kasopfungin	≤ 1	> 1	≤ 2	-	4	≥ 8
	Mikafungin	≤ 4	> 4	≤ 2	-	4	≥ 8
<i>C. glabrata</i>	Amfoterisin B	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤ 32	> 32	-	≤ 32	-	≥ 64

Maya suşları	Antifungal ajan	ECV (µg/ml)		CBP (µg/ml)			
		WT	Non-WT	S	SDD	I	R
<i>C. tropicalis</i>	Itrakonazol	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Posakonazol	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤ 0.25	> 0.25	≤ 0.12	-	0.25	≥ 0.5
	Kasprofungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.12	-	0.25	≥ 0.5
	Mikafungin	≤ 0.03	> 0.03	≤ 0.06	-	0.12	≥ 0.25
	Amfoterisin B	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤ 2	> 2	≤ 2	4	-	≥ 8
	Itrakonazol	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i>	Posakonazol	≤ 0.12	> 0.12	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.06	> 0.06	≤ 0.12	-	0.25-0.5	≥ 1
	Anidulafungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Kasprofungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Mikafungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Flukonazol	≤ 1	> 1	-	-	-	-
	Posakonazol	≤ 0.25	> 0.25	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.015	> 0.015	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤ 0.25	> 0.25	-	-	-	-
	Kasprofungin	≤ 0.03	> 0.03	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	Mikafungin	≤ 0.12	> 0.12	-	-	-	-
	Amfoterisin B	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤ 32	> 32	-	-	-	-
	Flukonazol	≤ 64	> 64	-	-	-	-
	Itrakonazol	≤ 1	> 1	-	-	-	-
	Posakonazol	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.5	> 0.5	≤ 0.5	-	1	≥ 2
	Anidulafungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Kasprofungin	≤ 0.25	> 0.25	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
	Mikafungin	≤ 0.12	> 0.12	≤ 0.25	-	0.5	≥ 1
<i>C. lusitaniae</i>	Amfoterisin B	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Flusitozin	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Flukonazol	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Itrakonazol	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-
	Posakonazol	≤ 0.12	> 0.12	-	-	-	-
	Vorikonazol	≤ 0.03	> 0.03	-	-	-	-
	Anidulafungin	≤ 2	> 2	-	-	-	-
	Kasprofungin	≤ 1	> 1	-	-	-	-
	Mikafungin	≤ 0.5	> 0.5	-	-	-	-

\*S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli, SDD: Doza Bağlı Duyarlı

\*\*(-) Klinik sınır değerler belirtilmemiş

**Antifungal duyarlılık yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan parametreler** (Ranque ve ark., 2012; Arendrup ve ark., 2012)

**Temel Uyum;** Test edilen antifungal duyarlılık testinin MİK'lerinin, referans antifungal duyarlılık testiyle  $\pm 1$  çift kat dilüsyon içindeki uyumu 'temel uyum' olarak kabul edilir. Aşağıdaki formüle göre değerlendirilir.

Temel Uyum= MİK'in  $\pm 1$  Dilüsyon İçinde Olan Karşılaştırmalarının Sayısı /Toplam Test Sonuçlarının Sayısı

**Kategorik Uyum;** Test edilen antifungal duyarlılık testinin referans test kriterlere göre yorumlanan duyarlılık sonuçlarının (duyarlı, az duyarlı, dirençli), referans antifungal duyarlılık testine göre uyumdur. Aşağıdaki formüle göre değerlendirilir.

Kategorik Uyum= Örtüşen Kategorik sonuçların sayısı /toplam test sonuçlarının sayısı X100

**Küçük Hata;** Referans antifungal duyarlılık test sonucu az hassas (orta duyarlı) iken test edilen antifungal duyarlılık test duyarlı veya dirençli sonuç vermesi küçük hata olarak değerlendirilir. Aşağıdaki formüle göre değerlendirilir.

Küçük Hata = Küçük Hata Uyumsuzluklarının Sayısı/ Toplam Test X 100

**Büyük Hata;** Referans antifungal duyarlılık testi duyarlı iken test edilen antifungal duyarlılık test dirençli sonuç vermesi büyük hata olarak değerlendirilir. Aşağıdaki formüle göre değerlendirilir.

Büyük Hata = Büyük Hata Uyumsuzluklarının Sayısı/ Toplam Test X 10

**Çok Büyük Hata;** Referans antifungal duyarlılık testi dirençli iken test edilen antifungal duyarlılık test duyarlı sonuç çok büyük hata olarak değerlendirilir. Aşağıdaki formüle göre değerlendirilir.

Çok Büyük Hata = Çok Büyük Hata Uyumsuzluklarının Sayısı/ Toplam Test X 100

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada Haziran 2015 – Ocak 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde tedavi gören 18 yaş altı pediatrik hastalarda vücut sıvılarında üreyen maya suşlarının antifungal duyarlılıkları farklı yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza toplam 78 izolat dahil edilmiştir. Bu izolatların 62 (%79.48)'si kan örneklerinden, 6 (%7.68)'sı BAL örneklerinden, 3 (%3.84)'ü BOS örneklerinden, 3 (%3.84)'ü periton örneklerinden, 3 (%3.84)'ü idrar örneklerinden, 1 (%1.32)'i intraabdominal mayi örneğinden elde edilmiştir. **(Tablo 3)**

Bu 78 izolatın 40 (%51.28)'i *Candida parapsilosis*, 18 (%23.07)'i *Candida albicans*, 10 (%12.82)'u *Candida glabrata*, 3 (%3.84)'ü *Candida glabrata*, 3 (%3.84)'ü *Candida kefyr*, 2 (%2.56)'si *Candida krusei*, 1 (%1.29)'i *Candida lusitanae*, 1 (%1.29)'i *Candida utilis* olarak tanımlanmıştır. **(Tablo 3)**

Çalışmamızda hastaların kan kültürlerinde ve BAL örneklerinde en sık izole edilen etken *C. parapsilosis* olmuştur. BOS ve periton örneklerinde sadece *C. albicans* üremesi olmuştur. İdrar örneklerinde birer *C. kefyr*, *C. tropicalis* ve *C. utilis* üremesi olurken intraabdominal mayi de *C. parapsilosis* üremesi görülmüştür. **(Tablo 3)**

**Tablo 3 :** Çalışmaya alınan örneklerin izole edilen suşlara göre dağılımı

Candida türleri	KAN	BAL	BOS	İDRAR	PERİTON	İNTRAABDOMİNAL	TOPLAM
<i>C. parapsilosis</i>	36	3	-	-	-	1	40
<i>C. albicans</i>	12	-	3	-	3	-	18
<i>C. glabrata</i>	9	1	-	-	-	-	10
<i>C. tropicalis</i>	1	1	-	1	-	-	3
<i>C. kefyr</i>	1	1	-	1	-	-	3
<i>C. krusei</i>	2	-	-	-	-	-	2
<i>C. lusitanae</i>	1	-	-	-	-	-	1
<i>C. utilis</i>	-	-	-	1	-	-	1
<b>TOPLAM</b>	<b>62</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>78</b>

Çalışmamıza dahil edilen 78 pediatrik hastanın yaş ortalaması 3.73 olarak bulunmuştur. Buna alınan örneklerin 34 (%43.6)'ü 1 yaş altındaki hastalardan, 29 (%37.2)'u 1-8 yaş arası hastalardan ve 15 (%19.2)'i 8 yaş üstü hastalardan izole edilmiştir (**Tablo 4**).

**Tablo 4:** İzole edilen suşların yaşlara göre dağılımı

	<1 yaş	1-8 yaş	>8 yaş
<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	15	15	10
<i>C. albicans</i> (n=18)	9	7	2
<i>C. glabrata</i> (n=10)	6	2	2
<i>C. tropicalis</i> (n=3)	-	3	-
<i>C. kefyr</i> (n=3)	2	1	-
<i>C. krusei</i> (n=2)	2	-	-
<i>C. lusitanae</i> (n=1)	-	-	1
<i>C. utilis</i> ( n=1 )	-	1	-
<b>Toplam</b>	<b>34</b>	<b>24</b>	<b>15</b>

Hastaların 22(%28.2)'si Pediatri yoğun bakım, 19(%24.3)'u Yenidoğan yoğun bakım, 10(%12.8)'u Pediatri intaniye, 5(%6.4)'i Pediatrik hematoloji onkoloji/KİT, 2(%2.6)'si Çocuk cerrahi ve 20(%25.7)'si diğer servislerde tedavi görmekteydi. (**Tablo 5**)

*C. parapsilosis* izole edilen hastaların % 75'i 8 yaş altı olup, en çok örnek PYB ünitelerinden izole edilmiştir. *C. albicans*, *C. kefyri*, *C. krusei* ve *C. glabrata* 1 yaş altı ve YYB hastalarında çoğunlukla izole edilmiştir (**Tablo 5**).

**Tablo 5** : İzole edilen örneklerin servislere göre dağılımı

	Yenidoğan yoğun bakım	Pediyatri yoğun bakım	Pediyatri onkoloji - KİT	Pediyatri intaniye	Çocuk cerrahi	Diğer
<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	4	15	4	7	1	9
<i>C. albicans</i> (n=18)	8	3	-	1	-	6
<i>C. glabrata</i> (n=10)	6	1	1	-	1	1
<i>C. tropicalis</i> (n=3)	-	-	-	2	-	1
<i>C. kefyri</i> (n=3)	2	-	-	-	-	1
<i>C. krusei</i> (n=2)	2	-	-	-	-	-
<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	-	-	-	-	-	1
<i>C. utilis</i> ( n=1 )	-	-	-	-	-	1
<b>Toplam</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>20</b>

Çalışmamızdaki 78 izolat için, 3 farklı yöntemle tespit edilen 24. ve 48. saatlerdeki kullanılan antifungallerin MİK aralıkları, ortalama MİK değerleri, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri **Tablo 6'** de verilmiştir. *C. lusitaniae* ve *C. utilis* olarak tanımlanan birer örnek olduğu için bu suşların sadece MİK değerleri tabloda belirtilmiştir. *C. krusei* olarak tanımlanan 2 örnek olduğu için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri hesaplanmamıştır.

Mikrodilüsyon yöntemi ile;

Amfoterisin B' nin *C. parapsilosis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5mcg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 mcg/ml olarak bulunmuştur. *C. albicans* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5mcg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 2 mcg/ml olarak bulunmuştur. *C. glabrata* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 2 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. tropicalis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 4 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. kefyri* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur.

Flukonazol'un *C. parapsilosis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 4 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. albicans* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. glabrata* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 2 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 2 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. tropicalis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml

olarak bulunmuştur. *C. kefir* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur.

Vorikonazol'un *C. parapsilosis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.03 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. albicans* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.03 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.06 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. glabrata* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. tropicalis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 4 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. kefir* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml olarak bulunmuştur.

Itrakonazol'un *C. parapsilosis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.06 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. albicans* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. glabrata* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. tropicalis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 2 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. kefir* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml olarak bulunmuştur.

Ketokonazol'un *C. parapsilosis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.06 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. albicans* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. glabrata* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. tropicalis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. kefir* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.25 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur.

5-Flusitozin'in *C. parapsilosis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. albicans* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. glabrata* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.12 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. tropicalis* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *C. kefir* için 24.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml, 48.saatteki MİK<sub>50</sub> değeri 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur.

**Tablo 6 :** Çalışmamızda izole edilen suşların antifungallere göre bulunan MİK aralığı, ortalama MİK, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri

Antifungal ajan		İNKÜBASYON SÜRESİ (24 SAAT)				İNKÜBASYON SÜRESİ (48 SAAT)			
Metod	Maya suşları	MİK aralığı	Ortalama MİK değeri	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>	MİK aralığı	Ortalama MİK değeri	MİK <sub>50</sub>	MİK <sub>90</sub>
<b>Amfoterisin B</b>									
MD	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-1	0.449	0.5	1	0.5-4	1.4875	1	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.25-2	0.9166	0.5	2	2	2	2	2
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.25-2	1.075	1	2	1-2	1.9	2	2
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.5-2	1	0.5	2	2-8	4.6666	4	8
	<i>C. kefyri</i> (n=3)	1	1	1	1	1	1	1	1
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.5	0.5	-	-	1	1	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.5	-	-	-	1	-	-	-
E TEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-1	0.1356	0.12	0.25	0.03-2	0.3337	0.25	0.5
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.06-0.5	0.2516	0.25	0.5	0.12-1	0.43	0.5	0.5
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.12-0.5	0.298	0.25	0.5	0.12-1	0.487	0.5	0.5
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03-0.12	0.06	0.03	0.12	0.03-0.5	0.26	0.25	0.5
	<i>C. kefyri</i> (n=3)	0.06-0.12	0.1	0.12	0.12	0.12-0.25	0.2066	0.25	0.25
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.25-0.5	0.375	-	-	0.5-1	0.75	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.25	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.25-2	0.4937	0.5	0.5	1-4	1.8	2	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.5	0.5	0.5	0.5	1-2	1.0555	1	1
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.5-1	0.55	0.5	0.5	1-2	1.4	1	2
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	1	1	1	1	2-4	3.3333	4	4
	<i>C. kefyri</i> (n=3)	1	1	1	1	1-2	1.6666	2	2
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.5-1	0.75	-	-	2	2	-	-



MD	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-4	0.5957	0.03	2	0.03-4	0.997	0.25	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.12	0.0483	0.03	0.06	0.03-0.25	0.0755	0.06	0.12
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-4	0.588	0.12	1	0.12-4	1.012	1	1
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.06-0.5	0.2266	0.12	0.5	0.12-4	2.04	4	4
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.06-0.25	0.1433	0.12	0.25	0.06-0.25	0.1433	0.12	0.25
	<i>C. krusei</i> (n=2)	1	1	-	-	1-2	1.5	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.25	-	-	-
E TEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-64	6.9517	0.25	32	0.03-64	7.0695	0.5	32
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.06	0.0316	0.03	0.03	0.03-0.12	0.0416	0.03	0.06
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-1	0.412	0.25	1	0.03-2	0.956	1	2
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03-0.25	0.1133	0.06	0.25	0.03-0.5	0.2166	0.12	0.5
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.006-0.015	0.012	0.015	0.015	0.006-0.015	0.012	0.015	0.015
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.12-0.25	0.185	-	-	0.25-0.5	0.375	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.03	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-8	1.3895	0.12	8	0.03-8	1.6822	0.5	8
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.06	0.0316	0.03	0.03	0.03-0.5	0.0611	0.03	0.03
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-1	0.503	0.5	1	0.03-4	1.703	2	4
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.06-0.5	0.3533	0.5	0.5	0.12-8	3.3733	2	8
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.008-0.015	0.0126	0.015	0.015	0.008-0.015	0.0126	0.015	0.015
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.12-0.5	0.31	-	-	1	1	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.06	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.06	-	-	-	0.12	-	-	-
<b>Itrakonazol</b>									
MD	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-8	0.8485	0.06	2	0.03-8	1.8135	1	4
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.25	0.1177	0.12	0.12	0.12-1	0.3305	0.12	1
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-8	1.802	0.5	4	0.25-8	2.025	1	4

	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.06-0.5	0.2266	0.12	0.5	0.12-4	2.04	2	4	
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25-0.5	0.3333	0.25	0.5	
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.12-4	2.06	-	-	0.12-8	4.06	-	-	
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.25	-	-	-	0.25	-	-	-	
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	
ETEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-8	2.249	0.5	8	0.03-32	7.711	8	16	
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.12	0.06	0.03	0.12	0.03-0.5	0.1855	0.12	0.5	
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-32	7.215	4	12	0.03-32	14.003	16	16	
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03-0,5	0,3433	0.5	0,5	0.06-1	0,52	0,5	1	
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
	<i>C. krusei</i> (n=2)	2	2	-	-	2-4	3	-	-	
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.5	-	-	-	1	-	-	-	
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-1	0.2645	0.25	0.5	0.12-1	0.4142	0.25	1	
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.25	0.0772	0.06	0.12	0.03-0.25	0.0888	0.06	0.12	
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.06-1	0.656	0.5	1	0.12-16	4.962	1	16	
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.12-0.5	0.3733	0.5	0.5	0.25-0.5	0,4166	0.5	0,5	
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.25	0.25	-	-	0.25-0.5	0.375	-	-	
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.25	-	-	-	0.5	-	-	-	
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-	
	<b><i>Ketokonazol</i></b>									
MD	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-8	0.8377	0.06	4	0.06-8	1.8072	0.5	4	
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-1	0.2183	0.12	0.5	0.06-2	0.4361	0.25	1	
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-4	1.078	0.5	2	1-16	3.3	1	8	
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.06-1	0.52	0.5	1	0.5-2	1	0.5	2	
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03-0.25	0.1766	0.25	0.25	0.25-0.5	0.4166	0.5	0.5	
	<i>C. krusei</i> (n=2)	4	4	-	-	4-8	6	-	-	

	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.06	-	-	-	0.06	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.25	-	-	-	0.5	-	-	-
ETEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-2	0.283	0.12	0.5	0.03-4	0.836	0.5	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.5	0.0661	0.03	0.12	0.03-16	1.3977	0.03	0.5
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-1	0.628	0.5	1	0.03-4	1.803	2	2
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03-0.12	0.06	0.03	0.12	0.03-0.5	0.1866	0.03	0.5
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03-0.06	0.04	0.03	0.06
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.5-1	0.75	-	-	0.5-1	0.75	-	-
	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.03	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-
<b>Anidulafungin</b>									
ETEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-2	0.576	0.5	1	0.03-16	1.945	1	4
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0,06	0,0333	0.03	0,03	0.03-0,12	0.0416	0.03	0.06
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-0.06	0.036	0.03	0.06	0.03-0.12	0.042	0.03	0.06
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03-0.5	0.1966	0.06	0.5
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.03	0.03	-	-	0.06	0.06	-	-
	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.06	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.03	-	-	-
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-2	0.9222	1	2	0.03-4	1.3442	1	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0,12	0,0516	0.03	0.12	0.03-0,25	0,0677	0.03	0.12
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-0.06	0.036	0.03	0.06	0.03-0.06	0.036	0.03	0.06
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.12-0.25	0.185	0.12	0.25	0.12-0.25	0.1633	0.12	0.25
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.03	0.03	-	-	0.03	0.03	-	-
	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.25	-	-	-	0.25	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-

**Caspofungin**

E TEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-1	0.3205	0.25	0.5	0.03-1	0.581	0.5	1
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.12	0,0466	0.06	0.06	0.03-0.25	0,0688	0.06	0.12
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-0.12	0.06	0.03	0.12	0.03-0.25	0.079	0.06	0.12
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03-0.12	0.07	0.06	0.12
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03-0.06	0.05	0.06	0.06	0.03-0.06	0.05	0.06	0.06
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.25	0.25	-	-	0.25	0.25	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.03	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-1	0.463	0.5	1	0.12-2	1.078	1	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0,12	0,0433	0.03	0.06	0.03-0,25	0,0538	0.03	0,06
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-0,06	0,033	0.03	0,03	0.03-0,12	0,06	0.06	0.12
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03-0.06	0.03	0.03	0.06	0.03-0.12	0.06	0.03	0.12
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.06-0.12	0.09	-	-	0.5-1	0.75	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.25	-	-	-	0.25	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	0.06	-	-	-	0.12	-	-	-
<b><i>Posakonazol</i></b>									
E TEST	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-2	0.2245	0.06	0.5	0.03-2	0.4215	0.12	1
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.06	0.0316	0.03	0.03	0.03-0.5	0.0627	0.03	0.06
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.03-8	3.603	2	8	0.03-32	13.003	8	32
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.03-0.12	0.07	0.06	0.12	0.03-0,12	0,09	0.12	0,12
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.03-0.12	0.075	-	-	0.03-0.5	0.265	-	-
	<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.03	-	-	-
	<i>C. utilis</i> (n=1)	1	-	-	-	1	-	-	-
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.03-0.5	0.1965	0.25	0.5	0.03-1	0.3677	0.25	1
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.03-0.12	0.045	0.03	0.12	0.03-0.25	0.0866	0.06	0.25
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.06-2	1.156	1	2	0.12-8	3.912	2	8

	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.12	0,12	0.12	0,12	0,12-1	0,4566	0,25	1
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.03-0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
	<i>C. krusei</i> (n=2)	0.12-0.25	0.185	-	-	0.5	0.5	-	-
	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.25	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.5	-	-	-	1	-	-	-
<b>5 - Flusitozin</b>									
MD	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.06-1	0,1535	0.12	0.25	0.12-2	0,3285	0.12	1
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.12-1	0.2333	0.12	0.25	0.12-2	0.435	0.12	1
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.12-0.25	0.146	0.12	0.25	0.12-1	0.28	0.12	0.5
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.12-0.5	0.3733	0.5	0.5	0.12-2	1.04	1	2
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.12-8	2.8733	0.5	8	0.12-8	2.8733	0.5	8
	<i>C. krusei</i> (n=2)	1-4	2.5	-	-	4-8	6	-	-
	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.06-0.5	0.1312	0.12	0.12	0.06-0.5	0.2152	0.25	0.25
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12-0.25	0.1272	0.12	0.12
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12-0.25	0.133	0.12	0.12
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12-0.25	0.1633	0.12	0.25
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.12-8	4.04	4	8	0.12-8	4.04	4	8
	<i>C. krusei</i> (n=2)	1-16	12	-	-	16	16	-	-
	<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.12	-	-	-
	<i>C.utilis</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.5	-	-	-
<b>Mikafungin</b>									
YEASTONE	<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	0.06-2	1.0825	1	2	0.06-4	1.8325	2	2
	<i>C. albicans</i> (n=18)	0.008-0.06	0.0136	0.008	0.015	0.008-0.12	0.0235	0.015	0.06
	<i>C. glabrata</i> (n=10)	0.008-0.03	0.0173	0.015	0.03	0.008-0.03	0.0173	0.015	0.03
	<i>C. tropicalis</i> (n=3)	0.015-0.03	0.02	0.015	0.03	0.015-0.03	0.025	0.03	0.03
	<i>C. kefyr</i> (n=3)	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06-0.12	0.08	0.06	0.12



<i>C. krusei</i> (n=2)	0.12	0.12	-	-	0.12	0.12	-	-
<i>C. lusitaniae</i> (n=1)	0.12	-	-	-	0.25	-	-	-
<i>C. utilis</i> (n=1)	0.03	-	-	-	0.03	-	-	-

---

Elde edilen tüm izolatlar 10 farklı antifungal ile yeastone, etest ve mikrodilüsyon yöntemleri ile 24 ve 48. saatlerde duyarlılıkları belirlenmiştir. Amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol duyarlılıkları her 3 yöntem ile belirlenmiştir. Anidulafungin, caspofungin ve posakonazol duyarlılıkları yeastone ve Etest yöntemleri ile belirlenmiştir. 5-Flusitozin duyarlılıkları yeastone ve mikrodilüsyon yöntemleri ile saptanmıştır. Mikafungin duyarlılığı ise sadece yeastone yöntemi ile belirlenmiştir. Ketokonazol de tüm izolatlarda duyarlılık ve direnç MİK değerleri belli olmadığı için yorumlanmamıştır.

Her üç antifungal duyarlılık yöntemi için, izole edilen *Candida* türlerinin kullanılan antifungallere duyarlı (S), doza bağımlı duyarlı (SDD), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) örnek sayıları **Tablo 7** de verilmiştir.

Buna göre mikrodilüsyon yöntemi ile;

*C.parapsilosis* suşlarında en yüksek duyarlılık Amfoterisin B de bulunmuştur. En fazla direnç ise azol türevlerinde (flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol) görülmüştür.

*C.albicans* suşlarında en yüksek duyarlılık amfoterisin B ve flukonazol de görülürken, en fazla direnç 24 ve 48.saatlerde Itrakonazol de bulunmuştur.

*C.glabrata* suşlarında en yüksek duyarlılık amfoterisin B de görülürken, azol türevlerinde (flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol) direnç görülme oranı fazladır.

*C.tropicalis* suşlarında en yüksek duyarlılık flukonazol de görülürken, 48. saatte tüm antifungallere karşı direnç artmaktadır.

*C.kefyr* için MİK sınır değerleri belirli olmadığı için amfoterisin B, itrakonazol, ketokonazol ve 5-flusitozin için değerlendirme yapılamamıştır.

**Tablo 7:** Antifungal duyarlılık yöntemleri için, izole edilen *Candida* türlerinin kullanılan antifungallere duyarlı (S), doza bağımlı duyarlı (SDD), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) örnek sayıları

	YEASTONE				E-TEST				MİKRODİLÜSYON			
	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
<i>C. paraisilosis</i> (n=40)	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48	24/48
Amfoterisin B	40/39	0/0	0/0	0/1	40/40	0/0	0/0	0/0	40/39	0/0	0/0	0/1
Flukonazol	19/16	0/3	0/0	21/21	19/18	0/0	0/0	21/22	26/19	3/4	0/	11/17
Vorikonazol	23/19	0/0	10/8	7/13	19/19	0/0	14/9	7/12	27/17	0/0	3/7	10/16
Itrakonazol	39/34	0/0	0/0	1/6	20/18	0/0	0/0	18/22	29/16	0/0	0/0	11/24
Ketokonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anidulafungin	40/39	0/0	0/1	0/0	40/35	0/0	0/2	0/3	-	-	-	-
Caspofungin	40/40	0/0	0/0	0/0	40/40	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
Posakonazol	34/20	0/0	0/0	6/20	31/25	0/0	0/0	9/15	-	-	-	-
5 - Flusitozin	40/40	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-	39/35	0/0	0/0	1/5
Mikafungin	40/37	0/0	0/3	0/0	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i> (n=18)												
Amfoterisin B	18/18	0/0	0/0	0/0	18/18	0/0	0/0	0/0	18/18	0/0	0/0	0/0
Flukonazol	18/17	0/0	0/0	0/1	18/18	0/0	0/0	0/0	18/18	0/0	0/0	0/0
Vorikonazol	18/18	0/0	0/0	0/0	18/18	0/0	0/0	0/0	18/17	0/0	0/1	0/0
Itrakonazol	17/17	1/1	0/0	0/0	18/12	0/6	0/0	0/0	16/10	2/5	0/0	0/3
Ketokonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anidulafungin	18/18	0/0	0/0	0/0	18/18	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
Caspofungin	18/18	0/0	0/0	0/0	18/18	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
Posakonazol	15/14	0/0	0/0	3/4	18/16	0/0	0/0	0/2	-	-	-	-





<b>Anidulafungin</b>	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
<b>Caspofungin</b>	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
<b>Posakonazol</b>	1/0	0/0	0/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-
<b>5 - Flusitozin</b>	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-	1/1	0/0	0/0	0/0
<b>Mikafungin</b>	1/1	0/0	0/0	0/0	-	-	-	-	-	-	-	-

---

**Tablo 8**'de çalışmada kullanılan izolatlara göre kullanılan yöntemler arasındaki antifungal duyarlılıklarının uyumu verilmiştir. Yeastone/Etest yöntemleri arasındaki uyum, referans yöntem Yeastone kabul edilerek belirlenmiştir. MD/Yeastone ve MD/Etest yöntemleri arasındaki uyum, referans yöntem MD kabul edilerek belirlenmiştir. Ketokonazol için referans MİK değerleri olmadığı için bu tabloda karşılaştırma yapılmamıştır. Mikafungin duyarlılığı sadece Yeastone yöntemi ile yapıldığı için karşılaştırma yapılmamıştır.

*C. parapsilosis* izolatını incelediğimizde;

MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en yüksek EA ve CA oranları Amfoterisin B de karşımıza çıkmaktadır. Her 2 karşılaştırmada en düşük ÇBH sayısı yine Amfoterisin B de görülmektedir. MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en düşük EA ve CA oranları azol türevi antifungallerde görülmektedir. Bu antifungallerde KH, BH ve ÇBH sayısı fazladır.

*C. albicans* izolatını incelediğimizde;

MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en yüksek EA ve CA oranları Amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazol de görülmektedir. MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en düşük EA ve CA oranları Itrakonazol de bulunmuştur. Itrakonazol de özellikle 48.saatte ÇBH sayısı fazladır.

*C. glabrata* izolatını incelediğimizde;

MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en yüksek EA ve CA oranları Amfoterisin B de karşımıza çıkmaktadır. MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en fazla KH, BH ve ÇBH sayısı yine azol türevi antifungallerde göze çarpmaktadır.

*C. tropicalis* izolatını incelediğimizde;

MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en yüksek EA ve CA oranları Amfoterisin B de görülmektedir. Her iki karşılaştırmada EA ve CA oranları vorikonazolde düşük olup KH oranı yüksektir.

*C. kefyr* izolatını incelediğimizde;

Vorikonazol de EA ve CA oranlarının düşük olduğunu ve ÇBH oranının yüksek olduğunu görüyoruz. Amfoterisin B, Itrakonazol, ketokonazol, flusitozin ve mikafungin değerlendirilememiştir.

*C. krusei* izolatını incelediğimizde;

MD/Yeastone ve MD/Etest oranlarına bakıldığında 24 ve 48.saatlerde en yüksek EA ve CA oranları amfoterisin B de karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte amfoterisin B de KH, BH ve ÇBH her iki karşılaştırmada da görülmemektedir.

*C. lusitaniae* ve *C. utilis* örnek sayısı az olduğu için değerlendirilmemiştir.



**Tablo 8 :** Kullanılan izolatlara göre kullanılan yöntemler arasındaki antifungal duyarlılıklarının uyumu

MAYA SUŞLARI	ANTİFUNGAL AJAN	YEASTONE / ETEST					MD / YEASTONE					MD / ETEST				
		EA (%)	CA (%)	KH (24/48)	% HATA BH (24/48)	ÇBH (24/48)	EA (%)	CA (%)	KH (24/48)	% HATA BH (24/48)	ÇBH (24/48)	EA (%)	CA (%)	KH (24/48)	% HATA BH (24/48)	ÇBH (24/48)
		24/48	24/48				24/48	24/48				24/48	24/48			
<i>C. parapsilosis</i> (n=40)	<i>Amfoterisin B</i>	75/45	100/97.5	0/0	0/0	0/1	95/100	100/100	0/0	0/0	0/0	77.5/55	100/97.5	0/0	0/0	0/1
	<i>Flukonazol</i>	85/87.5	100/90	0/3	0/1	0/0	62.5/67.5	72.5/67.5	4/5	7/6	0/2	55/50	72.5/65	4/4	7/7	0/3
	<i>Vorikonazol</i>	92.5/95	90/97.5	4/1	0/0	0/0	50/72.5	50/62.5	13/11	4/2	3/2	55/65	47.5/62.5	18/11	4/2	0/2
	<i>Itrakonazol</i>	55/37.5	55/60	0/0	18/16	0/0	65/65	70/35	0/0	1/4	11/22	62.5/55	72.5/67.5	0/0	10/5	1/8
	<i>Ketokonazol</i>															
	<i>Anidulafungin</i>	92.5/92.5	100/90	0/1	0/3	0/0										
	<i>Caspofungin</i>	95/90	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<i>Posakonazol</i>	97.5/97.5	82.5/77.5	0/0	5/2	2/7										
	<i>5 - Flusitozin</i>						97,5/97,5	97,5/90	0/0	1/3	0/1					
	<i>Mikafungin</i>															
<i>C. albicans</i> (n=18)	<i>Amfoterisin B</i>	94.5/88.8	100/100	0/0	0/0	0/0	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	77.7/66.6	100/100	0/0	0/0	0/0
	<i>Flukonazol</i>	94,3/88,8	100/94,3	0/0	0/0	0/1	100/94,3	100/94,3	0/0	0/1	0/0	88.8/100	100/100	0/0	0/0	0/0
	<i>Vorikonazol</i>	100/94,3	100/100	0/0	0/0	0/0	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	100/100	100/94.3	0/1	0/0	0/0
	<i>Itrakonazol</i>	100/83.2	94.3/72.1	1/5	0/0	0/0	100/72.1	83.2/50	3/6	0/0	0/3	88.8/72.1	83.2/16.6	2/11	1/1	0/3
	<i>Ketokonazol</i>															
	<i>Anidulafungin</i>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<i>Caspofungin</i>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<i>Posakonazol</i>	94.3/66.6	88.8/66.6	0/0	0/2	2/4										
	<i>5 - Flusitozin</i>						94.3/83.3	94.3/88.8	0/0	0/0	1/2					
	<i>Mikafungin</i>															
<i>C. glabrata</i> (n=10)	<i>Amfoterisin B</i>	100/90	100/100	0/0	0/0	0/0	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	70/90	100/100	0/0	0/0	0/0
	<i>Flukonazol</i>	80/90	90/50	1/5	0/0	0/0	10/20	100/10	0/9	0/0	0/0	30/20	90/60	1/4	0/0	0/0
	<i>Vorikonazol</i>	80/90	80/80	0/0	1/0	1/2	60/70	80/70	0/0	1/3	1/0	80/80	80/90	0/0	1/1	1/0

	<b>Itrakonazol</b>	60/50	40/50	0/0	6/5	0/0	80/70	80/60	0/0	0/3	2/1	60/10	60/30	0/0	4/7	0/0
	<b>Ketokonazol</b>															
	<b>Anidulafungin</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<b>Caspofungin</b>	100/100	100/90	0/1	0/0	0/0										
	<b>Posakonazol</b>	80/70	60/70	0/0	4/3	0/0										
	<b>5 - Flusitozin</b>						100/90	100/90	0/0	0/1	0/0					
	<b>Mikafungin</b>															
	<b>Amfoterisin B</b>	0/0	100/33.3	0/0	0/0	0/2	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	33.3/0	100/33.3	0/0	0/0	0/2
	<b>Flukonazol</b>	100/33.3	33.3/33.3	2/0	0/0	0/2	66.6/66.6	33.3/33.3	2/0	0/1	0/1	100/100	100/66.6	0/0	0/0	0/1
	<b>Vorikonazol</b>	66.6/33.3	66.6/33.3	1/1	0/0	0/1	100/66.6	66.6/66.6	1/1	0/0	0/0	66.6/33.3	33.3/0	2/2	0/0	0/1
	<b>Itrakonazol</b>	100/100	100/66.6	0/0	0/1	0/0	66.6/66.6	100/33.3	0/0	0/0	0/2	66.6/100	100/66.6	0/0	0/0	0/1
<b>C. tropicalis (n=3)</b>	<b>Ketokonazol</b>															
	<b>Anidulafungin</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<b>Caspofungin</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<b>Posakonazol</b>	100/33,3	100/33,3	0/0	0/0	0/2										
	<b>5 - Flusitozin</b>						100/33.3	100/33.3	0/0	0/2	0/0					
	<b>Mikafungin</b>															
	<b>Amfoterisin B</b>	0/33.3					100/100					33,3/33,3				
	<b>Flukonazol</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	66.6/100	66.6/66.6	0/0	0/0	1/1	100/100	66.6/66.6	0/0	0/0	1/1
	<b>Vorikonazol</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
	<b>Itrakonazol</b>	100/100					100/66.6									
<b>C. kefyr (n=3)</b>	<b>Ketokonazol</b>															
	<b>Anidulafungin</b>	66.6/66.6	100/66.6	0/0	0/1	0/0										
	<b>Caspofungin</b>	100/100	66.6/66.6	0/0	1/1	0/0										
	<b>Posakonazol</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0										
	<b>5 - Flusitozin</b>						66.6/66.6									
	<b>Mikafungin</b>															
<b>C. krusei</b>	<b>Amfoterisin B</b>	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0	100/100	100/100	0/0	0/0	0/0



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnvazif fungal enfeksiyonlar yüksek morbiditesi ve mortalitesi ile tüm yaş gruplarında dikkati çeken klinik tablolar oluşturmaktadır. Çocukluk çağında özellikle organ transplantasyonu yapılmış, malignitesi olan ve cerrahi sonrası çocuklarda ve düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde invazif fungal enfeksiyonlar daha sık ve daha yüksek mortalite ile seyretmektedir. Özellikle çocuklarda mortalitenin *Candida* enfeksiyonlarında % 20-40'lara kadar çıktığı bildirilmiştir (Kara, 2013).

Çocukluk çağında tüm yaş gruplarında en sık izole edilen etken *C.albicans* olup, albicans dışı kandidalar da sıklıkla görülmeye başlanmıştır. *C.albicans* hemen hemen tüm yaş gruplarında benzer dağılıma sahiptir (Kara, 2013). NAC enfeksiyonlarında *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* yenidoğanlarda daha ön plandadır (Pappas ve ark., 2003). *C.parapsilosis* çocukluk çağında ve *C.glabrata* ise daha ileri yaşlarda ön plana çıkar (Pappas ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda benzer olarak yenidoğanlarda albicans dışı kandida enfeksiyonlarında *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* sıklıkla izole edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda çocukluk dönemi ve ileri yaşlarda *C.parapsilosis* (%25) ve *C.glabrata*'nın (%20) görülme sıklıkları birbirine yakındır.

Çağan ve ark. (2015), pediatrik kandida enfeksiyonlarına yönelik tek merkezli çalışmalarında 1 yaş altı kandida enfeksiyonu görülen hasta oranını %38 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bu oran % 43 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *C.albicans* (%55.1) ve *C.parapsilosis* (%27.5) en sık izole patojenler olmuştur. Kan (%58.6) ve idrar (%34.4) en sık patojen izole edilen örneklerdir (Çağan ve ark., 2015). Sütçü ve ark. (2017), çalışmasında yine *C.albicans* (%50) ve *C.parapsilosis* (%24) en sık izole patojenler olmuştur. Benzer şekilde kan (%50) ve idrar (%25) en sık patojen izole edilen örneklerdir (Sütçü ve ark., 2017). Bizim bulgularımıza bakıldığında *C.albicans* (%23.07) ve *C.parapsilosis* (%51.28) en sık izole patojenler olmakla birlikte

farklı olarak *C.parapsilosis* ilk sırayı almaktadır. Kan (% 79.48) ve BAL (%7.69) çalışmamızda en fazla patojen izole edilen örnekler olmuştur. Sütçü ve ark. (2017) çalışmalarında ve Hsu ve ark. (2018) çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık kandida enfeksiyonu görülen servisler sırasıyla Pediatri yoğun bakım ve Yenidoğan yoğun bakım olarak tespit edilmiştir.

Son 10 yıl içerisinde literatürde konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında Caggiano ve ark.(2017) çalışmalarında *C.parapsilosis* (%60.9) ve *C.albicans* (%34.1) olarak izole edilmiştir. Diğer çalışmalarda *C.albicans* en sık izole edilen patojen olmuştur.

İnvazif kandida enfeksiyonlarında ilk tercih olarak kullanılan liposomal AmB'nin tedavideki başarı oranı % 76 olarak bildirilmektedir (Prasad ve ark., 2008). Sütçü ve ark. (2017) çalışmasında *C.lusitaniae* (orta duyarlı) dışındaki tüm *Candida* türleri AmB'ye duyarlı olarak bulunmuştur. Hsu ve ark. (2018) çalışmalarında tüm *Candida* türlerinin AmB'ye duyarlılık oranı ortalama %99 olarak bulunmuştur. Mirhendi ve ark. (2019) çalışmasında AmB'ye duyarlılık % 100 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak *Candida* türlerinde AmB'ye her üç yöntemle yüksek duyarlılık saptadık.

Triazololler oral biyoyaralanımın yüksek olması ve güvenilir olması nedeni ile tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durum azollere dirençli *Candida* türlerinin sık görülmesine neden olmaktadır (Sütçü ve ark., 2017). Çeşitli çalışmalarda farklılıklar olmakla birlikte FLU direnci %0.7 ile % 8.6 arasında değişmektedir (Bakır ve ark., 2006; Boschman ve ark., 1998). Hsu ve ark.(2018) çalışmalarında FLU direnci tüm türlerde ortalama %17.5, Sütçü ve ark. (2017) çalışmasında %7.4, Mirhendi ve ark.(2019) çalışmasında %3.8 ve Çağan ve ark.(2015) çalışmalarında %3.5 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın verilerine bakıldığında tüm *Candida* türlerinde ortalama FLU direnci % 15.3 olarak bulunmuştur. Bu değer Hsu ve ark.(2018)'nin sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde FLU dirençli olgularda diğer azollere karşı azalmış duyarlılık olduğu bildirilmektedir (Sütçü ve ark., 2017). Sütçü ve ark. (2017) çalışmasında en yüksek direnç (%33.3) itrakonazole karşı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda itrakonazol direnci ortalama %16.6 olarak bulunmuştur.

Sütçü ve ark. (2017) çalışmasında farklı sonuçlar olsa da genel olarak yapılan çalışmalarda vorikonazol direncinin düşük olduğu gözlenmektedir. Sadece *C.albicans*

suşlarına bakıldığında Sütçü ve ark.(2017) çalışmasında vorikonazol direnci %5, Hsu ve ark.(2018) çalışmalarında %2.1 iken Mirhendi ve ark.(2019) çalışmasında dirençli izolat saptanmamıştır. Çalışmamıza dahil olan *C.albicans* izolatlarına bakıldığında vorikonazol direnci 24. saatte saptanmazken, 48.saatte % 5.5 olarak bulunmuştur.

Ekinokandin türevi ilaçlara karşı azol türevlerinde olduğu gibi direnç gelişmemesi ve fungusidal etki göstermeleri tedavi başarılarını arttırmaktadır. Hsu ve ark.(2019) çalışmalarında kaspofungin duyarlılığı %99.3 ve Sütçü ve ark.(2017) çalışmasında %97.5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın verilerine göre kaspofungin duyarlılığı % 92.3 olarak tespit edilmiştir.

Genel olarak kaspofungin duyarlılığının diğer ekinokandinlerle aynı oranda olduğu kabul edilmektedir (Pfaller ve ark., 2011). Bu nedenle kaspofungine duyarlı bir *Candida* enfeksiyonunda diğer ekinokandinler tercih edilebilir (Sütçü ve ark., 2017). Çalışmamızda kaspofungin ve anidulafungin duyarlılıkları literatüre benzer şekilde aynı aralıktadır.

Diğer bir ekinokandin türevi olan mikafungin duyarlılığı Hsu ve ark.(2019) çalışmalarında % 98.6 ve Mirhendi ve ark.(2019) çalışmasında % 68.1 olarak bildirilmiştir. Mikafungin duyarlılığı bizim çalışmamızda % 96.2 olmuştur.

*C.parapsilosis* izolatlarının antifungal duyarlılıklarına bakıldığında;

Hsu ve ark.(2019) çalışmalarında flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir. Mirhendi ve ark. (2019) çalışmasında flukonazol, vorikonazol ve amfoterisin B duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda en yüksek duyarlılık Am B (%96.2)'de saptanmıştır.

*C. albicans* izolatlarının antifungal duyarlılıklarına bakıldığında;

Hsu ve ark. (2019) çalışmalarında mikafungin, amfoterisin B ve kaspofungin duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir. Mirhendi ve ark. (2019) çalışmasında flukonazol, vorikonazol, mikafungin, amfoterisin B ve anidulafungin duyarlılığı % 100 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda flukonazol ve AmB de duyarlılık % 100 olarak saptanmıştır.

Aigner ve ark. (2017), ekinokandinlerin *Candida* türlerinde Yeastone ve Etest yöntemi ile sonuçlarını karşılaştırmışlar; *C. albicans* suşlarında Yeastone'da 24. saatteki MİK<sub>50</sub> değerleri (µg/ml); ANI için 0.015, CAS için 0.06 ve MİKA için 0.008 olduğunu

bildirmişlerdir. Benzer olarak bizim çalışmamızda ANI için 0.003, CAS için 0.03 ve MİKA için 0.008 $\mu$ g/ml olarak bulunmuştur.

Aigner ve ark. (2017) çalışmasında *C. parapsilosis* suşlarında Yeastone'da 24. saatteki MİK<sub>50</sub> değerleri ( $\mu$ g/ml); ANI için 0.75, CAS için 0.25 ve MİKA için 0.75 iken yine benzer olarak bizim çalışmamızda ANI için 1, CAS için 0.5 ve MİKA için 1  $\mu$ g/ml olarak saptanmıştır. Aigner ve ark. (2017) çalışmasında *C. glabrata* suşlarında Yeastone'da bulunan 24. saatteki MİK<sub>50</sub> değerleri ( $\mu$ g/ml); ANI için 0.015, CAS için 0.06 ve MİKA için 0.015 iken bizim çalışmamızda ANI için 0.03, CAS için 0.03 ve MİKA için 0.015  $\mu$ g/ml olarak bulunmuştur.

Aigner ve ark. (2017) *C. albicans* suşlarında Etest ile bulunan 24. saatteki MİK<sub>50</sub> değerleri ( $\mu$ g/ml) sırasıyla; ANI için 0.003 ve CAS için 0.064; *C. parapsilosis* suşlarında ANI için 1 ve CAS için 0.38 ; *C. glabrata* suşlarında ANI için 0.007 ve CAS için 0.125 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda benzer olarak ANI ve CAS için *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. albicans* suşlarında yaklaşık benzer MİK değerleri elde edilmiştir (**Tablo 2**).

Farklı bir çalışmada 154 klinik izolatta mikrodilüsyon, Etest ve Yeastone yöntemleri ile antifungal duyarlılıkları karşılaştırdıkları çalışmada 24. saatte AmB için Etest/MD temel uyum (EA) %97.4, yeastone/MD için %97.4 olarak bulunmuştur (97). Bizim çalışmamızda 24. saatte AmB için etest/MD temel uyum (EA) %81.3, yeastone/MD için %99.1 bulunmuştur. Aynı çalışmada 5-FU için 24. saatte yeastone/MD için %95.2 olarak bulunmuştur (Estrella ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda bu oran %84.7 olmuştur.

Estrella ve ark (2010) çalışmasında FLU için 24. saatte Etest/MD'de KH 22, ÇBH 1 iken bizim çalışmamızda KH 5, ÇBH 1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada Yeastone/MD'de KH 24 iken bizim sonuçlarımızda KH 6, ÇBH 1 belirlenmiştir.

Farklı bir çalışmada üç antifungal duyarlılık yöntemini 7 antifungal için karşılaştırıldığı çalışmada *C. albicans* suşlarında Etest/MD karşılaştırmasında FLU, IT ve VOR için kategorik uyum (CA) sırasıyla %98, 94 ve 100 olarak bulunmuştur (Alexander ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda CA sırasıyla % 89, 89 ve 100 olmuştur. Aynı çalışmada *C. parapsilosis* suşlarında Etest/MD karşılaştırmasında FLU, IT ve VOR için kategorik uyum (CA) sırasıyla 97, 81 ve 100 olarak bulunmuştur (Alexander ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda CA sırasıyla %73, 73 ve 48 olmuştur. Aynı çalışmada *C. glabrata*

suşlarında etest/MD karşılaştırmasında FLU, IT ve VOR için kategorik uyum (CA) sırasıyla % 55, 74 ve 76 olarak bulunmuştur (Alexander ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda CA sırasıyla % 90, 60 ve 80 belirlenmiştir.

*C. albicans* suşlarında Etest/MD karşılaştırmasında AmB, FLU, IT ve VOR için temel uyum (EA) sırasıyla % 99, 98, 97 ve 93 olarak bulunduğu bildirilmektedir (Alexander ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda EA sırasıyla %78, 89, 89 ve 100 olmuştur. Aynı çalışmada *C. parapsilosis* suşlarında Etest/MD karşılaştırmasında AmB, FLU, IT ve VOR için temel uyum (EA) sırasıyla % 100, 87, 100 ve 97 olarak bulunmuştur (Alexander ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda EA sırasıyla %78, 55, 63 ve 55 olmuştur. Aynı çalışmada *C. glabrata* suşlarında Etest/MD karşılaştırmasında AmB, FLU, IT ve VOR için temel uyum (EA) sırasıyla %100, 82, 89 ve 89 olarak bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda EA sırasıyla %70, 30, 60 ve 80 belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızla uyumlu olarak *C. albicans* suşlarında Yeastone/MD karşılaştırılmasında FLU, IT ve VOR için kategorik uyum (CA) sırasıyla % 97, 100 ve 100 olarak bildirilmektedir (Alexander ve ark., 2007). Aynı çalışmada *C. parapsilosis* suşlarında Yeastone/MD karşılaştırmasında FLU, IT ve VOR için kategorik uyum (CA) sırasıyla % 90, 48 ve 100 olarak bulunmuş iken, bizim çalışmamızda CA sırasıyla % 73, 70 ve 50 olmuştur. Aynı çalışmada *C. glabrata* suşlarında Yeastone/MD karşılaştırmasında FLU, IT ve VOR için kategorik uyum (CA) sırasıyla %34, 68 ve 87 olarak bulunmuştur (Alexander ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda CA için daha yüksek değerler (sırasıyla %100, 80 ve 80 ) belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda EA sırasıyla *C. albicans* suşlarında Yeastone/MD karşılaştırmasında AmB, FLU, IT ve VOR için temel uyum (EA) %100 iken Alexander ve ark.(2007) daha düşük uyum (sırasıyla %100, 96, 100 ve 82) bildirmişlerdir. Aynı çalışmada *C. parapsilosis* suşlarında Yeastone/MD karşılaştırmasında AmB, FLU, IT ve VOR için temel uyum (EA) sırasıyla %100, 48, 100 ve 90 olarak bildirirken, bizim çalışmamızda EA sırasıyla % 95, 63, 65 ve 50 belirlenmiştir. Aynı çalışmada *C. glabrata* suşlarında Yeastone/MD karşılaştırmasında AmB, FLU, IT ve VOR için temel uyum (EA) sırasıyla %100, 66, 89 ve 89 (Alexander ve ark., 2007), bizim çalışmamızda EA FLU ve VOR daha düşük uyum olmak üzere sırasıyla % 100, 10, 80 ve 60 olarak bulunmuştur.

## Sonuç ve Öneriler

*Candida* enfeksiyonu bulunan çocukların yaşlarının sıklıkla bir yaşın altında olduğu ve gönderilen klinik örneğin çoğunlukla kan olduğu; servislere dağılımı incelendiğinde en sıklıkla yenidoğan ve pediatri yoğun bakım üniteleri olduğu görülmektedir.

Çocukların çalışılan klinik örneklerde üreyen *Candida* türleri en sıklıkla *C.parapsilosis* ve daha sonra *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.kefyr*, *C.krusei*, daha nadir *C.lusitaniae* ve *C.utilis* olarak tanımlanmıştır.

Bütün *Candida* suşlarında (*C.kefyr*, *C.utilis* hariç (ECV ve CBP değerleri belli olmadığı için) antifungaller içinde en duyarlı AmB olup, bunu MİKA, ANI, CAS ve 5-FLU sıklıkla izlemektedir.

Bütün suşların antifungal duyarlılıkları MD/yeastOne yöntemlerle karşılaştırdığımızda CA uyumun en iyi AmB de daha sonra 5-Flu olduğu ancak diğer antifungallerde uyumun suşlara göre değiştiği belirlendi.

Bütün suşların antifungal duyarlılıkları MD/Etest yöntemlerle karşılaştırdığımızda CA uyumun en iyi AmB de ve *C. albicans*'da görüldüğü ancak diğer antifungallerde uyumun suşlara göre değiştiği belirlendi.

Bütün suşların antifungal duyarlılıkları YeastOne/Etest yöntemlerle karşılaştırdığımızda CA uyumun en iyi AmB de ve anidulafungin görüldüğü ve en iyi uyumun itrakonazol haricinde *C. krusei*'de görüldüğü ancak diğer antifungallerde uyumun suşlara göre değiştiği belirlendi.

Bütün suşların antifungal duyarlılıklarını üç yöntemle karşılaştırdığımızda ECV uyumun en iyi *Candida albicans*'da olduğu görüldü. Diğer suşlarda antifungallere göre değiştiği görüldü.

Bütün suşların antifungal duyarlılıklarını üç yöntemle karşılaştırdığımızda KH, BH ve ÇBH her yöntemde 24 saatte daha az olmak üzere belirlendi. Yöntemlere göre hata oranlarını karşılaştırdığımızda en az Etest/YeastOne daha sonra YeastOne/MD ve Etest/MD yöntemlerinde belirlendi. *Candida* türleri açıısından hata yönünden değerlendirdiğimizde *Candida tropicalis* ve *Candida albicans* suşlarında her üç yöntemde 24 saatte en az hata bulunurken *C.parapsilosis* en çok hataya sahip olduğu belirlendi. Antifungallerden de yöntemlere göre en fazla hata itrakonazolde belirlendi. Diğer suşlarda ÇBH ve BH antifungallere göre değiştiği görüldü.

*Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları Etest ve YeastOne yöntemlerini referans yöntem BMD karşılaştırdığımızda 24 saatte değerlendirmek koşuluyla hızlı ve kolay olması nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanılabileceği belirlendi. Ancak bu konuda daha fazla suş sayısı ile değerlendirme yapılması gerektiği saptandı.



## 6. KAYNAKLAR

- Aigner M, Erbeznik T, Gschwentner M, Lass-Flörl C. Etest and Sensititre YeastOne susceptibility testing of echinocandins against *Candida* species from a single center in Austria. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(8): e00512-17.
- Akan Ö. İnvaziv fungal infeksiyonların değişen epidemiyolojisi. In: Akova M. Akan H, editörler. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar, 1.baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 19-30.
- Alcoba-Florez J, Mendez-Alvarez S, Cano J, Guarro J, Perez-Roth E, del Pilar Arevalo M. Phenotypic and molecular characterization of *Candida nivariensis* sp. nov., a possible new opportunistic fungus. *J Clin Microbiol* 2005; 43(8): 4107–4111.
- Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, Reller LB. Comparative Evaluation of Etest and Sensititre YeastOne Panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 Reference Broth Microdilution Method for Testing *Candida* Susceptibility to Seven Antifungal Agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45(3): 698–706.
- Altıntop YA, Ergul AB, Koc AN, Atalay MA. Evaluation of *Candida* colonization and use of the *Candida* Colonization Index in a paediatric Intensive Care Unit: a prospective observational study. *Infez Med* 2019; 27(2): 159-167.
- Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST AFST). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(7): E246–E247.
- Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida*

- spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. Drug Resist Updat 2013; 16(6): 81–95
- Arendrup MC, Pfaller MA, Danish Fungaemia Study Group. Caspofungin Etest susceptibility testing of *Candida* species: risk of misclassification of susceptible isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei* when adopting the revised CLSI caspofungin breakpoints. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(7): 3965–3968.
- Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW, Guinea J, Cuenca-Estrella M, Lagrou K, Howard SJ. EUCAST technical note on isavuconazole breakpoints for *Aspergillus*, itraconazole breakpoints for *Candida* and updates for the antifungal susceptibility testing method documents. Clin Microbiol Infect 2016; 22(6): 571.e1–571.e4.
- Aygün G, Öztürk R. Yoğun bakım ünitelerinde mantar infeksiyonları. In: Akova M, Akan H (editörler). İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar, 1. baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2006: 99-124.
- Bakır M, Cerikçioğlu N, Barton R. Epidemiology of *Candida* in Turkish tertiary care hospital. APMIS 2006; 114(9): 601-610.
- Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, Clark K, Dowell JA, Schranz J, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(2): 632-638.
- Benjamin DK Jr<sup>1</sup>, Deville JG, Azie N, Kovanda L, Roy M, Wu C, Arrieta A. Safety and pharmacokinetic profiles of repeated-dose micafungin in children and adolescents treated for invasive candidiasis. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(11): e419-425.
- Boschman CR, Bodnar UR, Tornatore MA, Obias AA, Noskin GA, Englund K, Postelnick MA, Suriano T, Peterson LR. Thirteen year evolution of azole resistance in yeast isolates and prevalence of resistant strains carried by cancer patients at a large medical center. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(4): 734-738.
- Brandt ME, Lockhart SR. Recent taxonomic developments with *Candida* and other opportunistic yeasts. Curr. Fungal Infect Rep. 2012 Sep; 6(3): 170-177

- Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, Montagna MT. Candidemia in the neonatal intensive care unit: a retrospective, observational survey and analysis of literature data. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 7901763.
- Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Shimono N, Kamimura T, Akashi K. Fatal candidemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematological malignancies. *J Infect Chemother* 2012; 18(5): 741-746.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; Pennsylvania, 2012 (Document M27-S4).
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of yeasts, 3rd ed. Approved Standard. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2017. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 4th ed. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Correia A, Sampaio P, James S, Pais C. *Candida bracarensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56(Pt 1): 313–317.
- Criseo G, Scordino F, Romeo O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *J Microbiol Methods* 2015; 111: 50-56.
- Cristofolletti R, Charoo NA, Dressman JB. Exploratory Investigation of the Limiting Steps of Oral Absorption of Fluconazole and Ketoconazole in Children Using an In Silico Pediatric Absorption Model. *J Pharm Sci* 2016; 105(9): 2794-2803.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ, Rodriguez-Tudela JL. Comparison of the Vitek 2 Antifungal Susceptibility System with the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensititre YeastOne and Etest Techniques for *In Vitro* Detection of Antifungal Resistance in Yeast Isolates. *J Clin Microbiol* 2010; 48(5): 1782–1786.

- Çağan E, Soysal A, Bakır M. Pediatrik *Candida* Enfeksiyonları: Tek Merkez Deneyimi. Cukurova Medical Journal 2015; 40(2): 245-251.
- Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler) , Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi kitabında (4. baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2017, ss. 2115-2129
- Davey KG, Holmes AD, Johnson EM, Szekely A, Warnock DW. Comparative evaluation of FUNGITEST and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol 1988; 36(4): 926–930.
- Delfino D, Scordino F, Pernice I, Lo Passo C, Galbo R, David A, Barberi I, Criseo G, Cascio A, Romeo O. Potential association of specific *Candida parapsilosis* genotypes, bloodstream infections and colonization of health workers' hands. Clin Microbiol Infect 2014; 20(11): O946–O951.
- Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification and morphology of the fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı Washington: ASM Press, 2003: 1653- 1659.
- Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2656-2674.
- Espinel-Ingroff A, Turnidge J, Alastruey-Izquierdo A, Botterel F, Canton E, Castro C, Chen YC, Chen Y, Chryssanthou E, Dannaoui E, Garcia-Effron G, Gonzalez GM, Govender NP, Guinea J, Kidd S, Lackner M, Lass-Flörl C, Linares-Sicilia MJ, López-Soria L, Magobo R, Pelaez T, Quindós G, Rodriguez-Iglesia MA, Ruiz MA, Sánchez-Reus F, Sanguinetti M, Shields R, Szweda P, Tortorano A, Wengenack NL, Bramati S, Cavanna C, DeLuca C, Gelmi M, Grancini A, Lombardi G, Meletiadis J, Negri CE, Passera M, Peman J, Prigitano A, Sala E, Tejada M. Method-Dependent Epidemiological Cutoff Values for Detection of Triazole Resistance in *Candida* and *Aspergillus* Species for the Sensititre YeastOne Colorimetric Broth and Etest Agar Diffusion Methods. Antimicrob Agents Chemother 2018; 63(1): e01651-18.

- Fu J, Ding Y, Wei B, Wang L, Xu S, Qin P, Wei L, Jiang L. Epidemiology of *Candida albicans* and non-*C.albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. BMC Infect Dis 2017; 6;17(1): 329-335.
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 2006; 43(1): 25-31.
- Gómez J, García-Vázquez E, Espinosa C, Ruiz J, Canteras M, Hernández-Torres A, Baños V, Herrero JA, Valdés M. 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): 184-188.
- Haddadi P, Zareifar S, Badiie P, Alborzi A, Mokhtari M, Zomorodian K, Pakshir K, Jafarian H. Yeast colonization and drug susceptibility pattern in the pediatric patients with neutropenia. Jundishapur J Microbiol. 2014; 7(9): e11858.
- Hawkins JL, Baddour LM. *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability. Clin Infect Dis 2003; 36(2): 8-14.
- Hou X, Xiao M, Chen SC, Wang H, Yu SY, Fan X, Kong F, Xu Y. Identification and antifungal susceptibility profiles of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in a multi-center Chinese collection of yeasts. Front Microbiol 2017; 8: 5.
- Howell SA, Hazen KC, Brandt ME. *Candida*, *Cryptococcus*, and Other Yeasts of Medical Importance In: Manual of Clinical Microbiology (11th ed), Vol 2, Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW (eds), ASM press, Washington, DC 2015: 1984-2014.
- Howell SA, Hazen KC. Full Identification of Yeasts In: Clinical Microbiology Procedures Handbook,(4 th ed), Vol 2, eds: Leber AL.(ed), ASM press, Washington, DC 2016: 81-8.8.14.
- Hsu JF, Lai MY, Lee CW, Chu SM, Wu IH, Huang HR, Lee IT, Chiang MC, Fu RH and Tsai MH. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. BMC Infectious Diseases 2018; 18(1): 194.

- Jacobsen MD, Boekhout T, Odds FC. Multilocus sequence typing confirms synonymy but highlights differences between *Candida albicans* and *Candida stellatoidea*. FEMS Yeast Res 2008; 8(5): 764–770.
- Johnson EM, Arendrup MC. Susceptibility test methods: Yeasts and filamentous fungi In: Manual of Clinical Microbiology (11th ed), Vol 2, Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW (eds), ASM press, Washington, DC 2015: 2255-2281.
- Johnson EM, Arendrup MC. Susceptibility Test Methods: Yeasts and Filamentous Fungi. In: Manual of Clinical Microbiology (11th ed), Vol 2, Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW (eds), ASM press, Washington, DC 2015:2255-2281.
- Johnson EM. Rare and emerging *Candida* species. Curr Fungal Infect Rep 2009; 3(3), 152–159.
- Kara A. Pediatrik invazif fungal infeksiyonlar ve tedavi yaklaşımları. ANKEM Derg 2013; 27(Ek 2): 25-31
- Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(3): 935-944.
- Koc AN, Gokahmetoglu S, Oguzkaya M. Comparison of Etest with the broth microdilution method in susceptibility testing of yeast isolates against four antifungals. Mycoses 2000; 43(7-8): 293-297.
- Koç AN. Tıbbi bakımdan önemi olan *Candida* türlerinin mikolojik özellikleri, Kiraz N, Kiremitci A, Akgün Y.(editörler), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 43, Eskişehir, ss.37-45, 2002
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012; 54(12): 1739-1746.
- Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. N Engl J Med 2015; 373: 1445–1456.
- Kwon-Chung KJ, Hicks JB, Lipke PN. Evidence that *Candida stellatoidea* type II is a mutant of *Candida albicans* that does not express sucrose-inhibitable alpha-glucosidase. Infect Immun 1990; 58(9): 2804–2808

- Leverger G, Timsit JF, Milpied N, Gachot B. Use of Micafungin for the Prevention and Treatment of Invasive Fungal Infections in Everyday Pediatric Care in France: Results of the MYRIADE Study. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(7): 716-721.
- Lockhart SR, Warnock DW. Antifungal Agents. In: *Manual of Clinical Microbiology* (11th ed), Vol 2, Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Funke G, Richter SS, Warnock DW (eds), ASM press, Washington, DC 2015: 2223-2235
- Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(11): e291-298.
- McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(1): 103-24.
- Mirhendi H, Charsizadeh A, Eshaghi H, Nikmanesh B, Arendrup MC. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* isolates from blood and other normally sterile foci from pediatric ICU patients in Tehran, Iran. *Medical Mycology* 2019; pii: myz047.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Tıbbi Mikrobiyoloji (7. Baskı), Bölüm 66, Mantar Hastalıklarının Patogenezi, Çeviri: Mehmet Ali Saraçlı, 2010; 617.*
- Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, Ghannoum MA, Filler SG. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(10): 2645-2649.
- Palazzi DL, Arrieta A, Castagnola E, Halasa N, Hubbard S, Brozovich AA, Fisher BT, Steinbach WJ. *Candida* speciation, antifungal treatment and adverse events in pediatric invasive candidiasis: results from 441 infections in a prospective, multi-national study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(12): 1294-1296.
- Pana ZD, Kotzadamis D, Roilides E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit: More Challenges. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(12): 1309-1311.
- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE; NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37(5): 634-43.

- Paredes K, Sutton DA, Cano J, Fothergill AW, Lawhon SD, Zhang S, Watkins JP, Guarro J. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of clinical isolates of the *Candida rugosa* species complex and proposal of the new species *Candida neorugosa*. J Clin Microbiol 2012; 50(7): 2397–2403.
- Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, Franks B, Azie NE. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004–2008. PLoS One 2014; 3; 9(7): e101510.
- Pfaller MA, Arikan S, Lozano-Chiu M, Chen Y-S, Coffman S, Messer SA, Rennie R, Sand C, Heffner T, Rex JH, Wang J, Yamane N. Clinical evaluation of the ASTY colorimetric microdilution panel for antifungal susceptibility testing. J Clin Microbiol 1998; 36(9): 2609–2612.
- Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest Methods with the CLSI Broth Microdilution Method for Echinocandin Susceptibility Testing of *Candida* Species. J Clin Microbiol 2010; 48(5): 1592–1599.
- Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, Knapp CC, Messer SA, Miskov A, Ramani R. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal plate for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin and micafungin. J Clin Microbiol 2008;46(7): 2155–2159.
- Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghanoum MA, Holliday NM, Killian SB, Knapp CC, Messer SA, Miskou A, Ramani R. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 73(4): 365–368.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 Susceptibility Test with the CLSI broth microdilution reference method for testing fluconazole against *Candida* spp. J Clin Microbiol 2007; 45(3): 796–802.

- Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Multicenter comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing amphotericin B, flucytosine and voriconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2007; 45(11): 3522–3528.
- 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): 2846-2856.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, Motyl M, Perlin DS, CLSI Subcommittee for Antifungal Testing. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011; 14(3): 164-176.
- Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, Castanheira M, Cuenca-Estrella M, Diekema DJ, Fothergill A, Fuller J, Ghannoum M, Jones RN, Lockhart SR, Martin-Mazuelos E, Melhem MS, Ostrosky-Zeichner L, Pappas P, Pelaez T, Peman J, Rex J, Szeszs MW. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2012; 50(6): 2040-2046.
- Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(12): 1083-1088.
- Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31(1): 42–48.
- Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, Pfaller M, Edwards JE Jr, Jarvis W, Dawson J, Wenzel RP. National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group: Variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2): 253-258.
- Ranque S, Lachaud L, Gari-Toussaint M, Michel-Nguyen A, Maille M, Gaudart J, Bertout S. Interlaboratory reproducibility of Etest amphotericin B and caspofungin yeast susceptibility testing and comparison with the CLSI method. *J Clin Microbiol* 2012; 50(7): 2305–2309.

- Rodrigues CF, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(5): 673-688
- Romeo O, Griseo G. *Candida africana* and its closest relatives. *Mycoses* 2011; 54(6): 475–486.
- Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS Yeast Res* 2009; 9(7): 1029–1050.
- Schmidt CS<sup>1</sup>, White CJ, Ibrahim AS, Filler SG, Fu Y, Yeaman MR, Edwards JE Jr, Hennessey JP Jr. NDV-3, a recombinant alum-adjuvanted vaccine for *Candida* and *Staphylococcus aureus*, is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine* 2012; 30(52): 7594–7600.
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11): 1832-1843.
- Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995; 15(1): 52-58.
- Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36(2), 288–305.
- Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: Predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33(10): 1692-1696.
- Sütçü M, Acar M, Genç GE, Kökçü İ, Aktürk H, Atay G, Törün SH, Salman N, Erturan Z, Somer A. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52(3): 145-153
- Şenol E. Mantar enfeksiyonlarının tedavisi. Willke Topçu A, Söyletir G , Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi kitabında* (3. baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008, ss.723-730.
- Tavanti A, Davidson AD, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and

III. J Clin Microbiol 2005; 43(1): 284–292.

- Tille PM. The Yeasts. In: Bailey & Scott's diagnostic microbiology (13th ed) Elsevier, Missouri 2014, pp. 771-785
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017; 102(3): 433-444.
- Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, Haidich AB, Antachopoulos C, Iosifidis E, Kolios G, Roilides E. Efficacy and Safety of Echinocandins for the Treatment of Invasive Candidiasis in Children: A Meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2019; 38(1): 42-49.
- Undre NA, Stevenson P, Freire A, Arrieta A. Pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with invasive candidiasis and candidemia. Pediatr Infect Dis J 2012; 31(6): 630-632.
- Uzun Ö. Dissemine kandidiyazis. In: Akova M, Akan H(editörler). İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda invaziv Fungal infeksiyonlar, 1. baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 67-84.
- Vicenzi EB, Cesaro S. Posaconazole in immunocompromised pediatric patients. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018; 16(7): 543-553.
- Wensch C, Moore CB, Krause R, Presterl E, Pichna P, Denning DW. Antifungal susceptibility testing of fluconazole by flow cytometry correlates with clinical outcome. J Clin Microbiol 2001; 39(7): 2458–2462
- Wickes BL, Hicks JB, Merz WG, Kwon-Chung KJ. The molecular analysis of synonymy among medically important yeasts within the genus *Candida*. J Gen Microbiol 1992; 138(5): 901–907.
- Yücel A. *Candida*' ların dünü. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. 2002; 43: 3-28.
- Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, Jafri HS, Maertens J, Ngai AL, Chow JW, Taylor AF, Strohmaier KM, Bourque M, Bradshaw SK, Petrecz M, Kartsonis NA. Safety experience with caspofungin in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(12): 1132-1135.

Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51(5): e38-45.



# ÇOCUKLARDAN İZOLE EDİLEN MAYA SUŞLARININ ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ FARKLI YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ

## ORIJINALLIK RAPORU

% **14**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

% **7**

YAYINLAR

% **8**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** M A Piens. "Routine use of a one minute trehalase and maltase test for the identification of *Candida glabrata* in four laboratories", *Journal of Clinical Pathology*, 9/1/2003  
Yayın % **2**
- 2** [www.ankemdernegei.org.tr](http://www.ankemdernegei.org.tr)  
İnternet Kaynağı % **1**
- 3** Submitted to Erciyes Üniversitesi  
Öğrenci Ödevi % **1**
- 4** Submitted to Gaziantep Aniversitesi  
Öğrenci Ödevi % **1**
- 5** [acikerisim.aku.edu.tr](http://acikerisim.aku.edu.tr)  
İnternet Kaynağı % **1**
- 6** [istanbulsaglik.gov.tr](http://istanbulsaglik.gov.tr)  
İnternet Kaynağı % **1**
- 7** KARABIÇAK, Nilgün and ALEM, Nihal. % **1**

## ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı Soyadı:</b>	Necdet Arda ERDOĞMUŞ
<b>Doğum Yeri ve Tarihi:</b>	İSTANBUL – 3 Eylül 1979
<b>Uyruğu:</b>	Türkiye Cumhuriyeti
<b>Adresi:</b>	Erciyes Üniversitesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi
<b>Telefon:</b>	0 533 647 91 66
<b>e-posta:</b>	ecz-arda@hotmail.com
<b>Ünvanı:</b>	Eczacı
<b>İdari Görev:</b>	
<b>Yabancı Dil:</b>	İngilizce
<b>Akademik Dereceleri:</b> <b>Lisans</b> <b>Yüksek Lisans</b> <b>Doktora</b>	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi - 2002
<b>Akademik ve Mesleki Deneyim:</b>	2016- Halen Erciyes Üniversitesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi 2010-2016 Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi 2009-2010 Bitlis Adilcevaz Onkoloji Hastanesi
<b>Yüksek Lisans Tez Konusu</b> <b>Tez Danışmanı</b>	Çocuklardan izole edilen maya suşlarının antifungal duyarlılıklarının farklı yöntemlerle belirlenmesi Prof. Dr. Ayşe Nedret KOÇ