

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Alper TÜNGER

KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN MANTARLARIN
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Biray OFLAZOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Dilek Yeşim METİN

İZMİR - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, gerek eğitimim boyunca, gerek tez çalışmam esnasında bana her zaman yardımcı ve destek olan tez danışmanım Doç Dr Dilek Yeşim METİN'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum tüm laboratuvar teknisyeni arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren, üzerimdeki emekleri sonsuz olan, annem Nazlı DOĞANAY, babam Metin DOĞANAY'a ve sevgilerinden güç aldığım eşim Utku ve canım kızım Ada Su'ya teşekkür ederim.

Biray OFLAZOĞLU

Bu çalışma 2010 TIP 20 No'lu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma projesi olup Araştırma Fon Saymanlığı'nca desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
TABLO DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ YÖNTEM.....	6
3.1. Kökenlerin Seçimi ve saklanması.....	6
3.2. Duyarlılık testi için besiyeri ve ilaçların hazırlanması.....	6
3.2.1. Besiyeri Hazırlanması.....	6
3.2.2. Antifungal Stok solüsyonların Hazırlanması.....	6
3.2.3. Antifungal Mikroplakların Hazırlanması.....	6
3.3. Duyarlılık Testinin uygulanması.....	7
3.3.1. İnokulum Hazırlanması.....	7
3.3.2. Mikrodilüsyon yönteminin Uygulanması.....	7
3.4. Mikrodilüsyon Testinin Değerlendirilmesi.....	7
3.5. Duyarlılık Test Sonuçlarının Yorumlanması.....	7
4. BULGULAR.....	8
5. TARTIŞMA.....	16
6. SONUÇ.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29

ÖZET

Giriş ve Amaç: Son yıllarda, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda invazif mantar infeksiyonlarının sıklığı artmış ve epidemiyolojisi değişmiştir. İnsanlarda etken olarak soyutlanan mantarların içinde *Candida*'lar ilk sırada yer almaktadır. *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılık profilleri; ülkeler, bölgeler ve kurumlar arası farklılık göstermektedir. *Candida* türlerinin sayı ve türleri arasındaki farklar; hastanın yaşı, bağışık yetmezliğin derecesi, antifungal tedavi veya infeksiyon kontrol uygulamalarındaki farklar gibi çok sayıdaki faktörlerden etkilenebilir.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarı'na 2008-2010 yılları arasında gelen kan kültürlerinde üreyen etkenler içinde mantarların yeri ve bu mantarların tür bazında dağılımının retrospektif olarak belirlenmesi ve bunların amfoterisin B, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, kaspofungin ve anidulafungine *in vitro* duyarlılıklarının standart mikrodilüsyon yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kan kültüründe üreyen etkenler içinde mantarların sıklığı değerlendirildi. Aynı hastaya ait tekrarlayan örneklerin geliş zamanı bir aydan kısa ise bu kökenler çalışma dışı bırakıldı. Üreyen mantarlar konvansiyonel mikolojik yöntemler ve ID 32 C kiti (BioMerieux, Fransa) kullanılarak tanımlandı ve duyarlılık testleri yapılmaya kadar -20°C'de stoklandı. Kökenlerin amfoterisin B, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, kaspofungin ve anidulafungine *in vitro* duyarlılıkları CLSI M27A3 standart mikrodilüsyon yöntemi ile saptandı.

Bulgular: Üç yıllık dönemde kan kültürlerinde üreyen etkenler içinde *Candida* türlerinin, bakterilerden sonra yedinci sırada yer aldığı saptandı. Toplam 307 hastadan 335 mantar kökeni elde edildi. Bunların 324'ünü *Candida* türleri (%96,72), 11 (*Aspergillus flavus*: 2, *Trichosporon asahii*: 2, *Blastoschizomyces capitatus*: 2, *Penicillium* spp.: 2, *Rhodotorula* spp.: 1, *Geotrichum candidum*: 1, *Saccharomyces cerevisiae*: 1)'ini de diğer mantar türlerinin oluşturduğu görüldü.

Çalışmaya alınan *Candida* kökenlerinin %46,6'sı *C. albicans*, %53,4'ü *albicans* dışı *Candida* türleri olarak saptandı. Tür dağılımı yapıldığında *C. albicans*' ı sırasıyla,

C. parapsilosis (%30.9), *C. tropicalis* (%8), *C. glabrata* (%7.4), *C. krusei* (%2.2), *C. guilliermondii* (%1.5) ve diğer *Candida* türlerinin (%3.4) izlediği görüldü.

Kan kültüründen soyutlanan 335 kökenin canlandırılabilen 236'sına antifungal duyarlılık testleri yapıldı. *Candida* türlerinin amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, kaspofungin ve anidulofungin için elde edilen MİK₉₀ değerleri sırasıyla, 0,25 µg/ml, 2 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,06 µg/ml, 1 µg/ml ve 1 µg/ml olarak bulundu. Tüm *Candida* türleri itrakonazol dışındaki antifungallere duyarlı bulundu. İtrakonazol tüm kökenler için %83.5 duyarlılık oranıyla etkinliği en düşük ilaç olarak bulundu. *Candida glabrata* kökenleri dışında itrakonazol direnci görülmemekle birlikte, doza bağlı duyarlılık tüm türlerde saptandı. Ancak *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* doza bağlı duyarlılık oranları diğer türlere göre daha yüksek bulundu. Amfoterisin B'nin güçlü antifungal aktivitesinin devam ettiği görüldü. Yalnızca *Candida glabrata* ve *Candida krusei* kökenlerinde duyarlılık sınırında olmakla birlikte yüksek MİK değerleri elde edildi. İntrensek olarak dirençli olduğu bilinen *Candida krusei* kökenleri dışında tüm *Candida* türlerinin flukonazole duyarlı olduğu gözlemlendi. Antifungal ilaçlar arasında tüm kökenler için MİK₉₀ değerleri göz önüne alındığında duyarlılığı en yüksek antifungal vorikonazol (0.06 µg/ml) olarak bulundu. Kaspofungin ve anidulofungin için MİK₉₀ değerleri (1 µg/ml) yüksek, olmakla birlikte duyarlılık sınırındaydı.

Sonuç: Kan kültürleri arasında *Candida* türlerinin bakteriyel etkenlerin ardından yedinci sırada yer aldıkları gözlenmiştir. Fungemi etkenleri içinde *Candida albicans* en sık görülen tür olarak bulunmuştur.

Kökenlerin duyarlılık profilleri incelendiğinde, *Candida* türlerinde en iyi duyarlılık vorikonazolde bulunmuştur. İtrakonazol tüm kökenler için etkinliği en düşük ilaç olmuştur ve bölgesel direnci göstermesi açısından önemlidir. Son yıllarda kullanıma yeni giren ekinokandinlere karşı yüksek MİK değerlerinin, tür dağılımında *Candida parapsilosis*'in ikinci en sık etken olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

ABSTRACT:

Introduction and Objective: In recent years, the incidence of invasive fungal infections has increased and its epidemiology has changed especially in immunosuppressed patients. *Candida* species are the most common fungi isolated as causative agents in humans. Distribution and antifungal susceptibility profiles of *Candida* species differ according to countries, regions and institutions. The difference between the number and types of *Candida* species may be affected by several factors such as the patient's age, immunodeficiency level, antifungal treatment or infection control applications.

The purpose of this study was to determine the species distribution of *Candida* in bloodstream infections and to investigate the *in vitro* susceptibility of *Candida* species isolated in blood cultures to amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin and anidulafungin using the CLSI reference microdilution methods in Mycology Laboratory of the Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University between 2008 and 2010.

Material and Method: The frequency of fungi among agents growing in blood culture was evaluated. In case the arrival time of recurrent samples from the same patient was less than one month ago, these strains were excluded from the study. Fungi were identified with conventional mycological methods and their assimilation profiles were determined with ID 32 C (BioMerieux, France), and stored at -20°C until susceptibility tests were performed. The *in vitro* susceptibility test of the isolates to amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin and anidulafungin was performed according to the CLSI M27A3 standard microdilution method.

Results: *Candida* species were the seventh agent in blood cultures after bacteria in a period of three years. Three hundred thirty five fungal species from 307 patients were identified. Three hundred twenty four of these strains (96.7%) comprised of *Candida* species, while 11 of them comprised of other fungal species (*Aspergillus flavus*: 2, *Trichosporon asahii*: 2, *Blastoschizomyces capitatus*: 2, *Penicillium* spp.: 2, *Rhodotorula* spp.: 1, *Geotrichum candidum*: 1, *Saccharomyces cerevisiae*: 1). It was found that 46.6% of *Candida* isolates included in the study were *C. albicans* and

53.4% were *non-albicans Candida* species. When the distribution of species was examined, it was found that *C. albicans* was followed by *C. parapsilosis* (30.9%), *C. tropicalis* (8%), *C. glabrata* (7.4%), *C. krusei* (2.2%), *C. guilliermondii* (1.5%) and other *Candida* types (3.4%).

Among 335 blood isolates, 236 strains were available for antifungal susceptibility testing. MIC₉₀ values of *Candida* species obtained for Amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin and anidulafungin were found to be 0,25 µg/ml, 2 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,06 µg/ml, 1 µg/ml and 1 µg/ml, respectively. All *Candida* species were susceptible to antifungals except itraconazole. Itraconazole was found to have the lowest efficacy for all isolates with a 83.5% sensitivity rate. Itraconazole resistance was not observed except in *Candida glabrata* isolates, whereas dose-dependent susceptibility was detected in all species. But, dose-dependent susceptibility rates were found to be higher in *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* compared to other species. It was also observed that the potent antifungal activity of amphotericin B continued. Although, *Candida glabrata* and *Candida krusei* isolates had high MIC₉₀ values they were found in the range of susceptible. Except for *Candida krusei* isolates which are known to be intrinsically resistant, all *Candida* species were observed to be susceptible to fluconazole. When MIC₉₀ values were considered for all isolates, voriconazole (0.06 µg/ml) was found to be the antifungal drug with the highest susceptibility. MIC₉₀ values for caspofungin and anidulafungin were high (1 µg/ml) but in the range of susceptible.

Conclusion: *Candida* species in blood cultures were observed to be the seventh after bacterial agents. *Candida albicans* was observed to have the highest incidence among fungemia agents.

Susceptibility profiles of the isolates revealed that voriconazole had the best susceptibility in *Candida* species. Itraconazole had the lowest efficacy for all isolates and it is important to represent the regional resistance. The high MIC values against echinocandins, which have been used recently, were associated with the fact that *Candida parapsilosis* was the second agent having the highest frequency in the distribution profile of species.

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Kan Kültürlerinde Üreyen Türlerin Dağılımı	8
Tablo 2: Kan Kültüründe Üreyen Mantarların Cins ve Tür Dağılımı ve Sıklığı.....	9
Tablo 3: Kan Kültüründe Üreyen Mantarların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	10
Tablo 4: Kliniklerde Etkenlerin Görülme Sıklığı	10
Tablo 5: Etkenlerin Kliniklere Göre Dağılımı.....	11
Tablo 6: <i>Candida</i> türlerine Karşı Amfoterisin B, Flukonazol, İtrakonazol, Vorikonazol, Kaspofungin ve Anidulofunginin Mikrodilüsyon Yöntemi ile 24 ve 48 Saatte Elde Edilen Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri.....	13
Tablo 7: <i>Candida</i> türlerinin Amfoterisin B, Flukonazol, İtrakonazol, Vorikonazol, Kaspofungin ve Anidulofungin için Mikrodilüsyon Yöntemi ile 24 ve 48 Saatte Elde Edilen <i>in vitro</i> Duyarlılık Sonuçları.....	15

KISALTMALAR

KDİ	: Nazokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
AMB	: Amfoterisin B
FLU	: Flukonazol
İTRA	: İtrakonazol
VORİ	: Vorikonazol
KF	: Kaspofungin
AF	: Anidulafungin
MD	: Mikrodilüsyon
YBÜ	: Yoğun bakım üniteleri
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
SCOPE	: Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
SDA	: Sabouraud dekstrozu agar
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
S	: Duyarlı
S-DD	: Doza bağlı duyarlı
R	: Dirençli
KNS	: Koagülaz-negatif stafilokoklar
CA	: <i>Candida albicans</i>
CPA	: <i>Candida parapsilosis</i>
CT	: <i>Candida tropicalis</i>
CGL	: <i>Candida glabrata</i>
CK	: <i>Candida krusei</i>
CG	: <i>Candida guilliermondii</i>
CKE	: <i>Candida kefyr</i>
CLUS	: <i>Candida lusitanae</i>
CS	: <i>Candida sake</i>
CF	: <i>Candida famata</i>
CGLO	: <i>Candida globosa</i>
CD	: <i>Candida dubliniensis</i>
FDA	: Food and Drug Administration

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tanı ve tedavi amaçlı uygulanan invazif girişimlerin, bağışıklığı baskılayan hastalık ve tedavilerin giderek artması nedeniyle hastane kaynaklı infeksiyonlar önemini korumaktadır. Hastane infeksiyonlarına neden olan etkenler genellikle Gram-negatif ve pozitif bakteriler iken, bunları son yıllarda giderek artan oranlarda mantar infeksiyonlarının izlediği görülmektedir (1). Fungemi etkenleri içerisinde en sık karşılaşılan mantarlar *Candida* türleridir (2). *Candida* türlerinin nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu (KDİ) etkenleri arasında Koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokok türlerinin ardından dördüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir (3-8).

Candida albicans kan kültürlerinde en sık soyutlanan tür olmasına rağmen *albicans* dışı *Candida* türlerinin oranları da giderek artmaktadır (4-6). *Albicans* dışı *Candida* türlerine bağlı kandidemilerin ağırlıklı olarak flukonazol profilaksisi ile ilişkili olduğu; antibiyotik kullanımı, transplantasyon teknolojisi ve immunsupresyonun da epidemiyolojik değişikliklere katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (4).

Candida türlerinin dağılımında olduğu gibi *in vitro* antifungal duyarlılık profilleri de, ülkeler, bölgeler, kurumlar ve hatta aynı kurumda yıllar arasında farklılık göstermektedir (9). Bu nedenle bu infeksiyonların iyi yönetilebilmesi için hastanelerde mantar infeksiyonları açısından surveyans çalışmalarının belirli aralıklarla yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda mantarlarda da bakterilerde olduğu gibi direnç sorunu giderek artan oranda bildirilmektedir. Flukonazole intrensek dirençli olduğu bilinen *Candida krusei* (*C. krusei*) ve azol grubu antifungallere dirençli olabilen *Candida glabrata* (*C. glabrata*) dışındaki türlerde de köken düzeyinde direnç sorunu gözlenebilmektedir (10). Bu durumun sonucu olarak; bağışık yetmezliği olan hastalarda uygun tedavinin başlanabilmesi için epidemiyolojik verilere ve yıllar içindeki antifungal duyarlılık paternlerine ait bilgiye gereksinim doğmuştur.

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Laboratuvarı'na 2008-2010 yılları arasında gönderilen kan kültürlerinde üreyen etkenler içinde mantarların yeri ve bu mantarların tür bazında dağılımının belirlenerek, bunların amfoterisin B (AMB), flukonazol (FLU), itraconazol (İTRA), vorikonazol (VORI), kaspofungin (KF) ve anidulafungin (AF)'e *in vitro* duyarlılıklarının standart mikrodilüsyon (MD) yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bağışık yetmezlik, bağışıklığı etkileyen HIV/AIDS, solid organ, hematopoetik kök hücre nakli, kanser, bağışıklığı baskılayıcı tedaviler, prematür doğum ve büyük cerrahi girişimlerin artması, yaşam süresinin uzaması son yıllarda invazif mantar infeksiyonlarının sıklığını arttırmış ve epidemiyolojisini değiştirmiştir (11). Özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde uzun süreli antibiyotik kullanımı da mantar infeksiyonlarının sıklığının artmasının nedenlerindendir (2).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1998 yılı verilerine göre yılda 82,608 sistemik mantar infeksiyonunun (*Candida* türleri yaklaşık %75'i) geliştiği ve toplam maliyetin 2,6 milyar dolar (toplam sağlık harcamaları yaklaşık 1,1 trilyon dolar), hastalığa atfedilen maliyetin ise yaklaşık 31,200 dolar olduğu bildirilmiştir. Mantar infeksiyonları içerisinde yer alan önemli klinik tablolardan biri de fungemilerdir. Fungemi sıklığının da farklı merkezlerde değişmekle birlikte son 20 yılda %200'ün üzerinde artış gösterdiği bildirilmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1979-2000 yılları arasında mantarlara bağlı sepsis sıklığının üç kat arttığı ve invazif mantar infeksiyonlarının en sık etkenlerinin *Candida* (%70-%90) ve *Aspergillus* türleri (%10-20) olduğu bildirilmektedir (11). *Candida*'lar içinde en sık soyutlanan türler *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *C. glabrata* olmakla birlikte daha nadir olarak *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *C. krusei*, *Candida kefyr* (*C. kefyr*), *Candida lusitanae* (*C. lusitanae*), *Candida norvegensis* (*C. norvegensis*), *Candida dubliniensis* (*C. dubliniensis*), *Candida famata* (*C. famata*), *Candida lipolytica* (*C. lipolytica*), *Candida rugosa* (*C. rugosa*), *Candida inconspicua* (*C. inconspicua*) türleri de kandidemiye neden olmaktadır (2). *Aspergillus* türlerine bağlı fungemilerde ise en sık *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Aspergillus flavus* (*A. flavus*), *Aspergillus terreus* (*A. terreus*) gözlenmektedir (2, 11).

Bunların dışında *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium* türleri (*Fusarium moniliforme*, *Fusarium solani*, *Fusarium dimerum*, *Fusarium oxysporum*), *Trichosporon* türleri (*Trichosporon beigellii*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon mucoides*), *Blastoschizomyces capitatus*, *Rhodotorula rubra*, *Pichia anomala*, *Zygoascus hellenicus*, *Exophiala jeanselmei*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Phaeoacremonium inflatipes*, *Phaeoacremonium*

parasiticum, *Scedosporium prolificans*, *Scedosporium apiospermum*, *Aureobasidium pullulans*, *Wangiella dermatitidis*, *Hansenula anomala*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia furfur*, *Penicillium marneffe* gibi oldukça nadir görülen çok sayıda mantar fungemi etkenleri arasında yer almaktadır (2).

Candida türlerine bağlı tüm infeksiyonların başlıca kaynağı insanın kendisidir. *Candida*'lar endojen infeksiyona neden olurlar. Kandidemili olgularda, mantarın gastrointestinal mukozadan kana geçebilmesi için önce kommensal olarak bulunduğu yerde sayıca artması ve gastrointestinal mukoza bütünlüğündeki bozulmanın da buna eşlik etmesi gerekmektedir (3). *Candida* türleri ekzojen yolla da bulaşabilir. Kontamine olmuş yıkama solüsyonlarının, kalp kapaklarının ve korneaların kullanımı bu duruma örnek verilebilir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde sağlık çalışanlarının ellerinden hastalara, hastalardan hastalara bulaş bildirilmiştir (3, 12, 13).

Kandidemilerin %75-80'i hastane kökenli olup, bunların da %25-50'si YBÜ'de ortaya çıkmaktadır (14, 15). 2004 yılında yapılan "Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE)" çalışmasında (4) *Candida* türlerinin nozokomiyal KDI'ler arasında dördüncü sırada, yoğun bakım hastaları arasında üçüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir. *Candida* türleri nozokomiyal KDI'lerin %9'unu, YBÜ'deki KDI'lerin de %10'nunu oluştururlar (4, 5). Türkiye'de *Candida* türlerinin YBÜ'de görülen dördüncü en sık etken olduğu bildirilmiştir (15).

En sık görülen kandidemi etkeni *C. albicans* olmasına rağmen, son yıllarda *albicans* dışı *Candida* türlerinde de artış olduğu gösterilmiştir. *Candida*'ların sayı ve türleri arasındaki farklar; bağışıklık sisteminin baskılanmasındaki artış, antifungal ilaç kullanımı veya infeksiyon kontrol uygulamalarındaki farklılıklar gibi çok sayıdaki faktörden etkilenebilir. Örneğin, antifungal profilaksi için azollerin kullanılması, bu sınıf azollere karşı azalmış duyarlılık gösteren *C. glabrata* ve *C. krusei*'ye bağlı infeksiyonların ortaya çıkma olasılığını arttırabilir (5, 6, 16). Benzer şekilde, infeksiyon kontrol önlemlerindeki ve damar kataterlerinin bakımlarındaki eksiklikler, sağlık çalışanlarının ellerinden en sık izole edilen ve kataterle ilişkili fungemilerin en sık karşılaşılan etkeni olan *C. parapsilosis* infeksiyonlarında artışa neden olabilir (4, 6). Yapılan birçok çalışmada, kandidemi etkenlerinin dağılımı ve insidansının ülkeden ülkeye, aynı ülkede yıllar arasında hatta

hastaneler arasında değiştiği bildirilmiştir (12, 13, 17). Bölgesel olarak Kuzey Amerika’da ve Danimarka’da en sık fungemi oluşturan türler arasında *C. glabrata*’nın ikinci sırada yer aldığı, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*’in Latin Amerika’da daha sık görüldüğu bildirilmektedir (16). Ayrıca kandan izole edilen türlerin sıklığının da hastanın yaşına, lokal, bölgesel veya global şartlara göre değiştiği ileri sürülmektedir (3). *Candida albicans* ve *C. parapsilosis*’in süt bebekleri ve çocuklardaki fungemilerde ön plana çıkan etken olduğu, ileri yaşlarda *C. albicans* ve *C. parapsilosis* infeksiyonlarının azaldığı, *C. glabrata* infeksiyonlarında ise belirgin bir artışın olduğu ileri sürülmektedir (3, 4, 18).

Candida’lara bağlı infeksiyonların tanısı için en güvenilir örnekler kan, doku ve steril vücut sıvılarının kültürünün yapılmasıdır. Akut dissemine kandidozun tanısı kan kültürleri ile konur. Ancak, akut dönemde bile olguların en fazla % 50’sinde kan kültür pozitifliği görülür. Kronik dissemine kandidozda (hepatosplenik kandidoz) ise bu oran % 5’lere kadar düşer. Sistemik infeksiyonu olan olgularda kan kültürleri dışında tutulan tüm organlardan biyopsi örneklerinin, BOS, perikard ve plöra sıvısı gibi steril sıvıların alınması gereklidir. Bu örneklerde etkenin tanısı için direkt boyasız, boyalı mikroskopik inceleme ve kültür yapılmalıdır (18).

Antifungal tedavide kullanılan ilaçların toksisitesi, düşük etkinliği ve ilaç direnci şağaltımda zorluklara neden olmaktadır. Uzun bir süre sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan tek ilaç AMB olmuştur. İnvazif mantar infeksiyonlarının görülme sıklığının artışına paralel olarak 1990’lı yılların başında triazollerin kullanıma girmesiyle ilaç geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. Bu kapsamda AMB’nin üç lipid formülasyonu kullanıma dahil olurken, ilk nesil triazoller (FLU ve İTRA) *Candida* infeksiyonlarının epidemiyolojisini değiştirmiş ve yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmuştur. Son 10 yılda yeni iki triazol (VORİ ve posakonazol) ve üç ekinokandin (KF, AF, mikafungin) grubu antifungal ilaç klinik kullanıma girmiştir (19). Amfoterisin B, günümüzde sistemik etkili en iyi ilaç olma özelliğini korumaktadır. Ancak akut ve kronik toksisite sorunları nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Triazoller, AmB’nin kullanılamadığı sistemik infeksiyonların tedavisinde umut veren ilaç grubu haline gelmişlerdir. Ekinokandinler etki mekanizmaları farklı ve yan etkileri az olan, ilaç etkileşimlerinin sık görülmediği, pek çok *Candida* türüne karşı etkinliği iyi olan bir ilaç grubudur (20).

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, çeşitli mikroorganizmalara bağlı gelişen infeksiyonların tedavisini yönlendirmek, yeni geliştirilen ilaçların *in vitro* etkinliklerini saptamak ve direnç oranları konusunda epidemiyolojik veriler elde etmek amacıyla uygulanan *in vitro* testlerdir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri ile esas ulaşılmak istenen hedef, infeksiyonun tedavisi için kullanılan ilacın klinik başarı sağlayabilme oranını önceden tahmin edebilmektir. Mantarlar için, standart antifungal duyarlılık testlerinin geliştirilmesi için ilk çalışmalar, 1982 yılında “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, önceden National Committee for Clinical Laboratory Standards-NCCLS)” tarafından başlatılmıştır. 1997’de mayalar, 1998 ve 2002’de mayalar ve küfler için güncellenen klavuzlar yayımlanmıştır (21). Günümüzde *Candida* türlerinin antifungal ilaçlara *in vitro* duyarlılığının saptanması amacıyla CLSI tarafından geliştirilmiş olan M27-A3 sıvı mikrodilüsyon referans yöntemi kullanılmaktadır (22).

Standart bir yöntem önerilmesine karşın, henüz antifungal duyarlılık testleri ve sonuçları ile ilgili sorunlar bitmemiştir. *Candida* türlerinin CLSI kılavuzlarında FLU, İTRA, flusitozin (23), VORİ, KF, AF ve mikafungin (24) için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir. Ancak AMB için bu değerler henüz kesinlik kazanmamıştır. Genellikle kandidozlu olgulardan elde edilen kökenlerde FLU’ya yanıt açısından *in vitro* ve *in vivo* sonuçlar arasında bir korelasyon olduğu saptanmaktadır. Ancak klinik yanıtı belirleyen tek parametre kökenin o antifungal için saptanan *in vitro* duyarlılık durumu değildir. Konağa ait faktörler de en az ilacın *in vitro* etkinliği kadar önemlidir (9, 25, 26).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kökenlerin Seçimi ve Saklanması: Çeşitli kliniklerden üç yıl boyunca gelen kan örneklerinde üreyen mantarlar çalışmaya alındı. Aynı hastaya ait birden fazla örnek olması durumunda, bir ay içinde gelen örneklerde üreyen aynı etkenlerden biri (öncelikle ilk üreyen), farklı kökenlerin ise hepsi çalışmaya alındı. Gelen örnekler arasında geçen süre bir aydan fazla ise, farklı etken olarak kabul edildi (27, 28).

Çalışmaya alınan kökenler, koloni morfolojisi, mısır unlu Tween 80 besiyerindeki morfolojik görünümü ve ID 32 C kiti (BioMerieux, Fransa) ile karbonhidrat asimilasyon özelliklerine göre tür düzeyinde tanımlandı ve kriyotüplere aktararak antifungal duyarlılık testleri yapılınca kadar -20°C 'de saklandı.

Duyarlılık çalışması yapılacağı zaman, stoklanan kökenlerin canlandırılması amacı ile, 48 saat arayla iki kez Sabouraud dekstroza agar (SDA) besiyerine pasajları yapıldı. Canlandırılabilen kökenlere *in vitro* antifungal duyarlılık testi yapıldı. Standart köken olarak, *C. albicans* ATCC 10231, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. krusei* ATCC 6258 kullanıldı.

3.2. Duyarlılık Testi İçin Besiyeri ve İlaçların Hazırlanması

3.2.1. Besiyeri Hazırlanması: MOPS'la tamponlanmış RPMI 1640 (bikarbonatsız, L-glutaminli) besiyeri CLSI M27-A3 (22) klavuzuna göre hazırlandı ve besiyerinin pH'ı 7.00'ye ayarlandı, membran filtreleri yardımıyla sterilize edildi.

3.2.2 Antifungal Stok Solüsyonların Hazırlanması: İlaç toz maddeleri hassas tartı yardımıyla tartıldı. Amfoterisin B, İTRA, VORİ ve AF, DMSO (Dimethyl sulfoxide) ile FLU ve KF ise steril distile suda çözülürölerek stok ilaç konsantrasyonu AMB, İTRA, VORİ, KF ve AF için 1600 µg/ml; FLU için 1280 µg/ml olacak şekilde hazırlandı, 1 ml'lik ependorf tüplere aktararak alikotlandı ve -80°C 'lik derin dondurucuda saklandı.

3.2.3. Antifungal Mikroplaklarının Hazırlanması: Amfoterisin B, İTRA, VORİ, KF ve AF için, MOPS'la tamponlanmış RPMI besiyeri yardımıyla konsantrasyon aralığı 32-0,06 µg/ml, FLU içinse; 128-0,25 µg/ml olan 10 kat seri dilüsyonlar hazırlandı. En yüksek konsantrasyon birinci çukurda, en düşük konsantrasyon ise 10. çukurda olacak şekilde, mikroplakların yatay sıralarına 10 kat seri dilüsyonlar, repetör pipet yardımıyla 100 µg/ml olacak şekilde aktarıldı. Her bir sıranın 11.

kuyucuğu üreme kontrolü, 12. çukuru ise besiyeri sterilite kontrolü olarak kullanıldı. İnokulum hemen eklenmeyecekse, hazırlanan plaklar -80°C’de saklandı.

3.3 Duyarlılık Testinin Uygulanması

3.3.1. İnokulum Hazırlanması: İnokulum, CLSI M27-A3 (22) referans yöntemindeki esaslara göre hazırlandı. Bu amaçla, 5 ml steril % 0.9’luk NaCl içeren tüplere maya kolonileri eklenerek homojenize edildi. Elde edilen maya süspansiyonları 0,5 Mc Farland bulanıklık ayarında $1-5 \times 10^6$ maya hücresi/ml içerecek şekilde sulandırıldı. Bu inokulum, MD yöntemi için CLSI M27-A3 (22) dökümanındaki öneriler doğrultusunda MOPS’la tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri kullanılarak testte kullanılacak son inokulum konsantrasyonu $0.5-2.5 \times 10^3$ cfu/ml olacak şekilde ayarlandı.

3.3.2. Mikrodilüsyon Yönteminin Uygulanması: Önceden hazırlanmış ve -80°C’de tutulan mikropaklar oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Ardından her sıra bir kökeni temsil edecek şekilde, inokulum süspansiyonundan 100 µg/ml repetör pipet yardımıyla eklendi. İlaç konsantrasyonları, inokulum ile 1/2 oranında dilüe edildiği için, ilaçların son konsantrasyon aralıkları AMB, İTRA, VORİ, KF ve AF için; 16-0.03 µg/ml, FLU için 64-0.125 µg/ml oldu. Testin tekrarlanabilirliğini kontrol etmek için her dört kökenden biri, iki kez çalışıldı.

3.4. Mikrodilüsyon Testinin Değerlendirilmesi: Kökenlerin antifungal ilaçlara *in vitro* duyarlılığı, CLSI M27-A3 klavuzuna (22) göre MİK değerleri 35°C’de 24 ve 48 saatlik inkübasyonu takiben görsel olarak değerlendirildi. Azoller (FLU, İTRA, VORİ) ve ekinokandinler (KF ve AF) için üreme kontrol çukuruna göre üremenin $\approx$ %50 azaldığı en düşük ilaç konsantrasyonu, AMB için ise üremenin olmadığı en düşük ilaç konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edildi.

3.5. Duyarlılık Test Sonuçlarının Yorumlanması: Çalışmada, MD yöntemi için, CLSI M27A3-M27S3 klavuzlarında önerilen (22, 24) direnç sınır değerleri [FLU için; ≤ 8 : duyarlı (S); 16-32: doza bağlı duyarlı (S-DD); ≥ 64 : dirençli (R); İTRA için; $\leq 0,125$: S; 0,25-0,5: S-DD; ≥ 1 : R; VORİ için; ≤ 1 : S; 2: S-DD; ≥ 4 : R; KF ve AF için; ≤ 2 : S; > 2 : R] göz önüne alınarak *Candida* kökenlerinin azol grubu antifungal ilaçlara direnç oranları saptandı. Amfoterisin B için önerilen direnç sınır değeri olmadığı için, literatürde önerilen sınır değerleri kabul edildi [≤ 1 : S; > 1 : R] (12, 29).

4. BULGULAR

2008-2010 yılları arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gelen 61169 kan örneğinden 9813 üreme olduğu saptandı. Üç yıllık dönemde kan kültürlerinde üreyen etkenler içinde *Candida* türlerinin, bakterilerden sonra yedinci sırada yer aldığı gözlemlendi. Aynı hastadan birden fazla gelen örnekler ayrıldıktan sonra elde edilen kökenlerin dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kan kültüründe üreyen türlerin dağılımı

		2008 (n)		2009 (n)		2010 (n)		2008-2010 (n)
1	<i>E. coli</i>	329	<i>E. coli</i>	344	Enterekok	323	<i>E. coli</i>	990
2	Enterekok	318	Enterekok	329	<i>E. coli</i>	317	Enterekok	970
3	<i>S. aureus</i>	242	<i>S. aureus</i>	215	<i>S. aureus</i>	182	<i>S. aureus</i>	639
4	<i>A. baumannii</i>	192	<i>A. baumannii</i>	196	KNS*	160	<i>A. baumannii</i>	531
5	KNS*	153	KNS*	152	<i>K. pneumoniae</i>	157	KNS*	465
6	<i>K. pneumoniae</i>	143	<i>K. pneumoniae</i>	130	<i>A. baumannii</i>	143	<i>K. pneumoniae</i>	430
7	<i>P. aeruginosa</i>	102	<i>Candida</i> spp.	125	<i>Candida</i> spp.	130	<i>Candida</i> spp.	324
8	<i>Candida</i> spp.	69	<i>P. aeruginosa</i>	102	<i>P. aeruginosa</i>	109	<i>P. aeruginosa</i>	313

*KNS: koagülaz-negatif stafilokoklar

E. coli: *Escherichia coli*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

Örneklerin 706'sında mantar üremesi saptandı. Ardışık üremesi olan kökenler çıkarıldıktan sonra toplam 307 hastadan 335 mantar kökeni elde edildi. Bunların 324'ünü *Candida* türleri (%96,72), 11'ini de (3,28) diğer mantar türleri (*A. flavus*: 2, *Trichosporon asahii*: 2, *Blastoschizomyces capitatus*: 2, *Penicillium* spp.: 2, *Rhodotorula* spp.: 1, *Geotrichum candidum*: 1, *Saccharomyces cerevisiae*: 1) oluşturdu. Kan kültüründen elde edilen mantarların cins ve tür dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 324 *Candida* kökeninin 151 tanesi *C. albicans* (%46.6), 173 tanesi *albicans* dışı *Candida* (%53.4) türleri idi. *Candida albicans* en sık görülen *Candida* türü olarak bulundu. *Candida albicans*' ı sırasıyla, *C. parapsilosis* (%30.9), *C. tropicalis* (%8), *C. glabrata* (%7.4), *C. krusei* (%2.2), *C. guilliermondii* (%1.5) ve diğer türler (%3.4) (*Candida sake* (*C. sake*): 2, *C. norvegensis*: 2, *C. lusitanae*: 2, *C. keyfr*: 2, *C. famata*: 1, *C. dubliniensis*: 1, *Candida globosa*: 1) izledi.

Tablo 2. Kan kültüründe üreyen mantarların cins ve tür dağılımı ve sıklığı

2008-2010	KÖKEN	n	%
1	<i>C. albicans</i>	151	45.1
2	<i>C. parapsilosis</i>	100	29.8
3	<i>C. tropicalis</i>	26	7.7
4	<i>C. glabrata</i>	24	7.2
5	<i>C. krusei</i>	7	2.1
6	<i>C. guilliermondii</i>	5	1.5
7	<i>C. sake</i>	2	0.6
8	<i>C. norvegensis</i>	2	0.6
9	<i>C. lusitaniae</i>	2	0.6
10	<i>C. keyfr</i>	2	0.6
11	<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	2	0.6
12	<i>Trichosporon asahii</i>	2	0.6
13	<i>Penicillium</i> spp.	2	0.6
14	<i>A. flavus</i>	2	0.6
15	Diğer <i>Candida</i> türleri*	3	0.9
16	Diğer türler**	3	0.9
TOPLAM		335	100

* Diğer *Candida* türleri: *C. famata* (1) , *C. dubliniensis* (1) , *C. globosa* (1)

**Diğer türler: *Rhodotorula* spp.(1), *Geotrichum candidum* (1), *Saccharomyces cerevisiae* (1)

Mantar türlerinin büyük çoğunluğu erişkin hastalardan izole edildi. Kökenlerin 58 (%17.3)'i 10 yaş altı (<1 yaş: 18, 1-10 yaş: 40) çocuklardan elde edildi. Altmışbeş yaş üzerindeki hastalardan toplam 89 köken (%26.6) elde edildi. Tüm yaş gruplarında en sık etken *C. albicans* olarak saptandı. *Candida tropicalis* kökenlerinin %57.7'si, *C. glabrata* kökenlerinin de %66.7'si 50 yaş ve üzerindeki hastalarda saptandı (Tablo 3).

Mantar kökenlerinin yarısından fazlası cerrahi kliniklerden gelen periferik kan kültürlerinden izole edildi. (%58,2). Dahili ve cerrahi bilimlerde en sık izole edilen etken *C. albicans* iken, çocuk kliniğinde fungemilerin en sık etkeni *C. parapsilosis* ve *C. albicans* olarak bulundu. *Candida parapsilosis* kökenlerinin %63'ü cerrahi kliniklerden izole edildi. *Candida glabrata* kökenlerinin ise sadece %12.5'i çocuk kliniğinden izole edildi (Tablo 4 ve 5).

Tablo 3. Kan kültüründe üreyen mantarların yaş gruplarına göre tür dağılımı

YAŞ	CA n (%)*	CPA n (%)*	CT n (%)*	CGL n (%)*	**Diğer <i>Candida</i> türleri n (%)*	***Diğer mantarlar n (%)*	Toplam n (%)*
< 1	9 (6)	6 (6)	1 (3.8)	1 (4.1)	-	1 (9)	18 (5.4)
1 – 10	17 (11.2)	12 (12)	4 (15.4)	-	4 (17.4)	3 (27.3)	40 (11.9)
11 – 49	35 (23.2)	30 (30)	6 (23.1)	7 (29.2)	9 (39.1)	2 (18.2)	89 (26.6)
50 – 64	51 (33.8)	25 (25)	6 (23.1)	7 (29.2)	7 (30.4)	3 (27.3)	99 (29.5)
≥ 65	39 (25.8)	27 (27)	9 (34.6)	9 (37.5)	3 (13.1)	2 (18.2)	89 (26.6)
Toplam	151 (100)	100 (100)	26 (100)	24 (100)	23 (100)	11 (100)	335 (100)

*Sütun yüzdesi

CA: *C. albicans*, CPA: *C. parapsilosis*, CT: *C. tropicalis*, CGL: *C. glabrata***Diğer *Candida*'lar: *C. krusei*: 7, *C. guilliermondii*: 5, *C. sake*: 2, *C. norvegensis*: 2, *C. lusitaniae*: 2, *C. kefyr*: 2, *C. famata*: 1, *C. dubliniensis*: 1, *C. globosa*: 1***Diğer mantarlar: *A. flavus*: 2, *Trichosporon asahii*: 2, *Blastoschizomyces capitatus*: 2, *Penicillium spp.*: 2, *Rhodotorula spp.*: 1, *Geotrichum candidum*: 1, *Saccharomyces cerevisiae*: 1**Tablo 4:** Kliniklerde etkenlerin görülme sıklığı

Etken	2008-2010		
	Dahili Bilimler n (%)*	Cerrahi Bilimler n (%)*	Çocuk Sağlığı n (%)*
CA	41 (47.1)	91 (46.7)	19 (35.8)
CPA	18 (20.7)	63 (32.3)	19 (35.8)
CT	10 (11.5)	11 (5.6)	5 (9.5)
CGL	5 (5.8)	16 (8.2)	3 (5.7)
**Diğer	13 (14.9)	14 (7.2)	7 (13.2)
Toplam	87 (100)	195 (100)	53 (100)

*Sütun yüzdesi

CA: *C. albicans*, CPA: *C. parapsilosis*, CT: *C. tropicalis*, CGL: *C. glabrata***Diğer; *C. krusei*: 7, *C. guilliermondii*: 5, *C. sake*: 2, *C. norvegensis*: 2, *C. lusitaniae*: 2, *C. keyfr*: 2, *C. famata*: 1, *C. dubliniensis*: 1, *C. globosa*: 1, *A. flavus*: 2, *Trichosporon asahii*: 2, *Blastoschizomyces capitatus*: 2, *Penicillium spp.*: 2, *Rhodotorula spp.*: 1, *Geotrichum candidum*: 1, *Saccharomyces cerevisiae*: 1

***Anestezi yoğun bakım kliniği cerrahi klinikler grubuna dahil edildi.

Tablo 5. Etkenlerin kliniklere göre dağılımı

	CA n (%)*	CPA n (%)*	CT n (%)*	CGL n (%)*	Diğer** n (%)*	Toplam n (%)*
Dahili Bilimler	41 (27.1)	18 (18.0)	10 (38.5)	5 (20.8)	13 (38.2)	87 (26.0)
Cerrahi Bilimler	91 (60.3)	63 (63.0)	11 (42.3)	16 (66,7)	14 (41.2)	195 (58.2)
Çocuk Sağlığı	19 (12.6)	19 (19.0)	5 (19.2)	3 (12.5)	7 (20.6)	53 (15.8)
TOPLAM	151	100	26	24	34	335

*Sütun yüzdesi

CA: *C. albicans*, CPA: *C. parapsilosis*, CT: *C. tropicalis*, CGL: *C. glabrata*

**Diğer; *C. krusei*: 7, *C. guilliermondii* :5, *C. sake*: 2, *C. norvegensis*: 2, *C. lusitaniae*: 2, *C. keyfr*: 2, *C. famata*: 1, *C. dubliniensis*: 1, *C. globosa*: 1, *A. flavus*: 2, *Trichosporon asahii*: 2, *Blastoschizomyces capitatus*: 2, *Penicillium spp.*: 2, *Rhodotorula spp.*: 1, *Geotrichum candidum*: 1 *Saccharomyces cerevisiae*: 1

***Anestesi yoğun bakım kliniği cerrahi klinikler grubuna dahil edildi.

Kan kültüründen soyutlanan 335 kökenin canlandırılabilen 236'sının (*C. albicans*: 96, *C. parapsilosis*: 88, *C. tropicalis*: 18, *C. glabrata*: 18, *C. krusei*: 4, *C. guilliermondii*: 3, *C. keyfr*: 2, *C. lusitaniae*: 2, *C. sake*: 2, *C. famata*: 1, *C. globosa*: 1 ve *C. dubliniensis*: 1) antifungal duyarlılıklarına ilişkin MİK aralıkları ve MİK değerleri tablo 6'da gösterilmiştir. Tüm ilaçlar için kökenlerin %95'inden fazlasında 24 ve 48 saatlik elde edilen MİK değerlerinin ± 2 dilüsyondaki uyumları ≥ 95 bulunduğu için sonuçların yorumlanması 24 saatlik değerler üzerinden yapıldı.

Tüm kökenler içinde en geniş MİK aralığı FLU'da gözlemlendi. Vorikonazol (0.06 µg/ml) için MİK₉₀ değerleri diğer ilaçlardan 2 ile 4 dilüsyon daha düşük bulundu. *Candida albicans* kökenlerinin tüm ilaçlar için elde edilen MİK₉₀ değerleri diğer kökenlerle benzer ya da düşük saptandı ve tüm kökenler içinde duyarlılığı en yüksek tür olarak gözlemlendi. Tüm *Candida* türleri dikkate alındığında en düşük duyarlılık İTRA (%83.5) için elde edildi. *Candida* türlerinin *in vitro* duyarlılık profilleri tablo 7'te gösterilmiştir.

Amfoterisin B için en düşük MİK₉₀ değerleri *C. albicans* ve *C. parapsilosis* kökenlerinde saptandı. 24 saatlik değerlendirmelerde kökenlerin hiçbirinde 1 µg/ml'nin üzerinde MİK değerleri saptanmazken, inkübasyon süresi 48 saate uzatıldığında, yalnızca bir *C. krusei* (2 µg/ml) kökeninde direnç sınırında MİK değeri elde edildi.

Flukonazol, intrensek dirençli olan *C. krusei* kökenleri dışında, tüm türlere etkin bulundu. En yüksek MİK değerleri (4 ve 8 µg/ml) *C. glabrata* kökenlerinde saptandı. Tüm kökenler değerlendirildiğinde FLU direnci saptanmamasına karşın, 24 saatte 3 köken (*C. krusei*), 48 saatte ise beş köken (*C. krusei*: 4, *C. glabrata*: 1) doza bağlı duyarlı bulundu.

Kökenlerin tümünde İTRA için MİK₉₀ değeri yüksek (0,25 µg/ml) ve doza bağlı duyarlılık düzeyinde saptandı. En düşük MİK değerleri *C. parapsilosis* kökenlerinde gözlemlendi. *Candida glabrata* kökenleri dışında İTRA direnci görülmemekle birlikte, doza bağlı duyarlılık tüm türlerde saptandı. Inkübasyon süresi 48 saate uzatıldığında İTRA için dokuz kökende (*C. glabrata*: 5, *C. albicans*: 3, *C. krusei*: 1) direnç, 58 kökende (*C. albicans*: 20, *C. parapsilosis*: 10, *C. tropicalis*: 10, *C. glabrata*: 10, *C. guilliermondii*: 3, *C. krusei*: 3, *C. lusitaniae*: 1 *C. globosa*: 1) ise doza bağlı duyarlılık gözlemlendi.

Vorikonazol için en düşük MİK₉₀ değeri (0,03 µg/ml) *C. parapsilosis* kökenlerinde elde edildi. En yüksek değerler (0,125 µg/ml) *C. glabrata* ve *C. krusei* kökenlerinde olmasına karşın elde edilen değerler, verilen duyarlılık sınırı arasında bulundu.

Kasprofungin ve AF için MİK₉₀ değerleri 1 µg/ml olup, diğer ilaçlara göre daha yüksek bulundu. Ancak kökenlerin hiçbirinde KF ve AF direnci saptanmadı. *Candida parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. sake*, *C. famata* ve *C. globosa* kökenleri dışında tüm kökenlerin AF için MİK değerleri KF'ye göre düşük bulundu.

Tablo 6. *Candida* türlerine karşı amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, kaspofungin ve anidulofunginin mikrodilüsyon yöntemi ile 24 ve 48 saatte elde edilen minimum inhibitör konsantrasyon değerleri

		MİK Aralığı		MİK ₅₀		MİK ₉₀	
		24	48	24	48	24	48
CA (96)*	AMB	0.06-0.5	0.06-1	0.125	0.25	0.25	0.5
	FLU	<0.125 – 2	<0.125- 4	0.25	0.25	0.5	1
	ITRA	0.03-0.5	0.03-1	0.03	0.06	0.25	0.25
	VORİ	<0.03-0.25	<0.03- 0.5	<0.03	0.03	0.06	0.125
	KF	0.03 – 1	0.06 – 1	0.25	0.25	0.25	0.25
	AF	<0.03 -1	<0.03 -1	<0.03	<0.03	<0.03	0.03
CPA (88)*	AMB	0.03 - 0.25	0.125 – 1	0.125	0.5	0.25	0.5
	FLU	<0.125 – 2	0.25 -2	0.5	0.5	1	1
	ITRA	0.03 – 0.25	0.03 - 0.5	0.06	0.06	0.125	0.25
	VORİ	<0.03 -0.06	<0.03-0.125	<0.03	0.03	0.03	0.06
	KF	0.06 – 2	0.06 – 2	0.5	1	1	2
	AF	<0.03 – 1	<0.03 – 2	0.5	1	1	1
CT (18)*	AMB	0.06 - 0.5	0.25 – 1	0.25	0.5	0.5	1
	FLU	0.125 – 2	0.25 – 4	0.25	0.5	0.5	1
	ITRA	0.03 -0.25	0.06 – 0.5	0.125	0.25	0.25	0.5
	VORİ	<0.03-0,125	0.03 – 0.25	0.03	0.06	0.06	0.125
	KF	0.03 – 1	0.125 – 1	0.25	0.25	0.25	0.5
	AF	<0.03 – 0.5	<0.03 – 1	<0.03	<0.03	0.03	0.06
CGL(18)*	AMB	0.06 – 1	0.25 – 1	0.25	0.5	1	1
	FLU	0.125 – 8	0.25 -16	2	4	4	8
	ITRA	0.03 – 1	0.03 – 1	0.25	0.5	0.5	1
	VORİ	<0.03 – 0.5	<0.03 – 1	0.06	0.125	0.125	0.5
	KF	0.25 -1	0.25 – 1	0.5	0.5	0.5	0.5
	AF	<0.03 – 1	<0.03 – 1	<0.03	<0.03	0.06	0.06
CK (4)	AMB	0.5 - 1	1 - 2	-	-	-	-
	FLU	8 - 16	16 - 32	-	-	-	-
	ITRA	0.25 - 0.5	0.5 - 1	-	-	-	-
	VORİ	0.125 – 0.25	0.25 – 0.5	-	-	-	-
	KF	0.5 - 1	0.5 - 1	-	-	-	-
	AF	0.06 – 0.06	0.06 – 0.06	-	-	-	-
CG (3)	AMB	0.125 – 0.125	0.25 -0.25	-	-	-	-
	FLU	0.25 - 2	1 - 4	-	-	-	-
	ITRA	0.125 – 0.25	0.25 – 0.5	-	-	-	-
	VORİ	0.03 – 0.06	0.06 – 0.06	-	-	-	-
	KF	0.5 – 0.5	1 - 1	-	-	-	-
	AF	0.5 - 1	1 - 1	-	-	-	-
CKE(2)	AMB	0.25 - 1	0.5 - 1	-	-	-	-
	FLU	0.25	0.25	-	-	-	-
	ITRA	0.03 – 0.06	0.03 – 0.125	-	-	-	-
	VORİ	<0.03	<0.03	-	-	-	-
	KF	0.25	0.25	-	-	-	-
	AF	0.03 – 0.06	0.03 – 0.06	-	-	-	-

* CA: *C. albicans*, CPA: *C. parapsilosis*, CT: *C. tropicalis*, CGL: *C. glabrata*, CK: *C. krusei*, CG: *C. guilliermondii*, CKE:

C. keyfr

Tablo 6 (devam). *Candida* türlerine karşı amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, kaspofungin ve anidulofunginin mikrodilüsyon yöntemi ile 24 ve 48 saatte elde edilen antifungal duyarlılık sonuçları

		MİK Aralığı		MİK ₅₀		MİK ₉₀	
		24	48	24	48	24	48
CLUS (2)	AMB	0.125	0.125	-	-	-	-
	FLU	0.125 - 2	0.25 - 4	-	-	-	-
	ITRA	0.03 – 0.125	0.03 – 0.25	-	-	-	-
	VORİ	<0.03	<0.03 – 0.03	-	-	-	-
	KF	0.5	1	-	-	-	-
	AF	0.03 – 0.06	0.06	-	-	-	-
CS (2)	AMB	0.125	0.25 – 0.5	-	-	-	-
	FLU	0.25 – 0.5	0.5 – 1	-	-	-	-
	ITRA	0.06	0.06 – 0.125	-	-	-	-
	VORİ	<0.03 – 0.03	<0.03 – 0.03	-	-	-	-
	KF	0.125 – 0.5	0.125 – 0.5	-	-	-	-
	AF	0.5 - 1	1 - 2	-	-	-	-
CF (1)	AMB	0.125	0.25	-	-	-	-
	FLU	1	1	-	-	-	-
	ITRA	0.06	0.06	-	-	-	-
	VORİ	0.03	0.03	-	-	-	-
	KF	0.125	0.125	-	-	-	-
	AF	0.5	1	-	-	-	-
CGLO (1)	AMB	0.06	0.25	-	-	-	-
	FLU	1	2	-	-	-	-
	ITRA	0.125	0.25	-	-	-	-
	VORİ	<0.03	0.03	-	-	-	-
	KF	0.5	1	-	-	-	-
	AF	0.5	1	-	-	-	-
CD (1)	AMB	0.06	0.25	-	-	-	-
	FLU	<0.125	0.125	-	-	-	-
	ITRA	0.03	0.03	-	-	-	-
	VORİ	<0.03	<0.03	-	-	-	-
	KF	0.25	0.25	-	-	-	-
	AF	<0.03	<0.03	-	-	-	-
Tüm Türler (236)	AMB	0.03 – 1	0.06 – 2	0.125	0.5	0.25	0.5
	FLU	<0.125 – 16	<0.125 – 32	0.25	0.5	2	2
	ITRA	0.03 – 1	0.03 – 1	0.06	0.06	0.25	0.5
	VORİ	<0.03 – 0.5	<0.03 – 1	<0.03	0.03	0.06	0.125
	KF	0.03 – 2	0.06 – 2	0.25	0.25	1	1
	AF	<0.03 – 1	<0.03 – 2	0.03	0.03	1	1

CLUS: *C. lusitaniae*, CS: *C. sake*, CF: *C. famata*, CGLO: *C. globosa*, CD: *C. dubliniensis*

Tablo 7. *Candida* türlerinin amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, kaspofungin ve anidulofungin için mikrodilüsyon yöntemiyle 24 ve 48 saatte elde edilen *in vitro* duyarlılık sonuçları

		24			48		
		S (%)	S-DD	R	S	S-DD	R
CA (96)*	AMB	96 (100)	-	-	96 (100)	-	-
	FLU	96 (100)	-	-	96 (100)	-	-
	ITRA	83 (86,5)	13 (13.5)	-	73(76.1)	20(20.8)	3(3.1)
	VORİ	96 (100)	-	-	96 (100)	-	-
	KF	96 (100)	-	-	96 (100)	-	-
	AF	96 (100)	-	-	96 (100)	-	-
CPA (88)*	AMB	88(100)	-	-	88(100)	-	-
	FLU	88(100)	-	-	88(100)	-	-
	ITRA	84(95.5)	4 (4.5)	-	78(88.6)	10(11.4)	-
	VORİ	88 (100)	-	-	88(100)	-	-
	KF	88 (100)	-	-	88(100)	-	-
	AF	88 (100)	-	-	88(100)	-	-
CT (18)*	AMB	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	FLU	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	ITRA	15(83.3)	3 (16.7)	-	8(44.4)	10(55.6)	-
	VORİ	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	KF	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	AF	18(100)	-	-	18(100)	-	-
CGL (18)*	AMB	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	FLU	18(100)	-	-	17(94.44)	1 (%5.56)	-
	ITRA	5 (27.8)	11 (61.1)	2 (11.1)	3(16.7)	10 (55.5)	5 (27.8)
	VORİ	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	KF	18(100)	-	-	18(100)	-	-
	AF	18(100)	-	-	18(100)	-	-
CK (4)	AMB	4 (100)	-	-	3(75)	-	1 (25)
	FLU	1(25)	3 (75)	-	-	4 (100)	-
	ITRA	-	4 (100)	-	-	3 (75)	1 (25)
	VORİ	4 (100)	-	-	4 (100)	-	-
	KF	4 (100)	-	-	4 (100)	-	-
	AF	4 (100)	-	-	4 (100)	-	-
CG (3)	AMB	3 (100)	-	-	3 (100)	-	-
	FLU	3 (100)	-	-	3 (100)	-	-
	ITRA	2 (66.7)	1 (33.3)	-	-	3 (100)	-
	VORİ	3 (100)	-	-	3 (100)	-	-
	KF	3 (100)	-	-	3 (100)	-	-
	AF	3 (100)	-	-	3 (100)	-	-
Diğer (9)**	AMB	9 (100)	-	-	9 (100)	-	-
	FLU	9 (100)	-	-	9 (100)	-	-
	ITRA	9 (100)	-	-	7(77.8)	2(22.2)	-
	VORİ	9 (100)	-	-	9 (100)	-	-
	KF	9 (100)	-	-	9 (100)	-	-
	AF	9 (100)	-	-	9 (100)	-	-
Tüm <i>Candida</i> türleri (236)	AMB	236(100)	-	-	235(99.6)	-	1(0,4)
	FLU	233(98.7)	3 (1.3)	-	231(97.9)	5(2.1)	-
	ITRA	197(83.5)	37 (15.7)	2 (0,8)	169 (71.6)	58 (24.6)	9(3.8)
	VORİ	236(100)	-	-	236(100)	-	-
	KF	236(100)	-	-	236(100)	-	-
	AF	236(100)	-	-	236(100)	-	-

* CA: *C. albicans*, CPA: *C. parapsilosis*, CT: *C. tropicalis*, CGL: *C. glabrata* CK: *C. krusei*, CG: *C. guilliermondii*

**Diğer: *C. keyfr* (2), *C. lusitanae* (2), *C. sake* (2), *C. famata* (1), *C. globosa* (1), *C. dubliniensis* (1)

5. TARTIŞMA

İnvazif mantar infeksiyonları, zor tanı konulan, sistemik sağaltım gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve sıklıkla ölümle sonuçlanan infeksiyonlardır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısının artması ve bu hastalarda uygulanan sağaltımlar nedeniyle önemleri giderek artmaktadır. Günümüzde varolan antifungal ilaçlarla sağaltım başarısızlığı, invazif aspergillozda %50'nin üzerinde, kandidozlarda ise %20-30 arasındadır. Bu hastalarda kullanılan antifungal sağaltımlar, dirençli kökenlerin ortaya çıkmasına ve gerek mayalarda, gerekse küflerde tür düzeyinde dağılımın *albicans* dışı *Candida* ve diğer mayalar ile önceden ender görülen küflerin lehine gelişmesine neden olarak yeni antifungal ilaçlara gereksinim doğurmuştur. Son yıllarda, bu gereksinimi karşılamak üzere yeni geliştirilen ilaçlar, iki büyük grup olan azoller ve ekinokandinlerin içinde yer almaktadır (30-33).

Bu çalışmada EÜTF hastanesindeki hastaların kan kültürlerinden soyutlanan mantarların diğer etkenler arasındaki yeri ve tür düzeyinde dağılımları belirlenerek ülkemizde mevcut sistemik antifungallere *in vitro* duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Bu çalışma, hastanemizdeki KDI'lerde mantarların dağılımını gösteren ve ülkemizde kullanılan altı antifungal ilaca *in vitro* duyarlılığın araştırıldığı ilk çalışma olması yönünden önem taşımaktadır.

Candida türlerinin, en sık rastlanan KDI etkenleri arasında, Gram negatif bakterilerden bazılarının önüne geçerek dördüncü sırada yer aldığı bildirilmektedir (3-8). Bu çalışmada, üç yıllık dönemde kan kültürlerinde üreyen *Candida* türleri, diğer bakteriyel etkenlerin ardından yedinci sırada bulunmuştur. Benzer sonuçlar İsviçre'de yapılan bir çalışmada (7) da gözlenmiş, nozokomiyal KDI etkenleri arasında *Candida* türlerinin yedinci sırada yer aldığı belirtilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda 80'li yıllardan itibaren yaklaşık 20 yıllık sürede mantarlara bağlı sepsis sıklığının üç kat arttığı ve invazif mantar infeksiyonlarının en sık *Candida* türlerinden ve daha az oranlarda da *Aspergillus* türlerinden kaynaklandığı bildirilmiştir (11). Swine ve arkadaşları (34) Belçika'da yaptıkları çalışmada fungemilerin %92.2'sini *Candida* türlerinin oluşturduğunu saptamışlar ve en sık saptanan etkenin *C. albicans* (%47.3) olduğunu, bunu sırasıyla *C. glabrata* (%25.4), *C. parapsilosis* (%8) *C. tropicalis* (%6.8),

Saccharomyces cerevisiae (%5.1), *C. krusei* (%3.9) ve diğer mantar türlerinin izlediğini belirtmişlerdir. Danimarka nüfusunun %64'ünü yansıtan yarı ulusal laboratuvar bazlı surveyans çalışmasında 2004-2006 yılları arasında 1089 fungemi epizodunda, etkenlerin %98'inin *Candida* türleri olduğu saptanmıştır (35). Ener ve arkadaşları (36) 1996-2000 yılları arasında 5 yıllık dönemde, 285 fungemili olgunun %96'sından *Candida* türlerinin soyutlandığını ve *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp., *Rhodotorula* spp. gibi mantarların oranlarının çok düşük olduğunu vurgulamışlardır. Hilmioğlu ve arkadaşları (37) EÜTF hastanesinde 1996-2000 yılları arasındaki beş yıllık dönemde 534 fungemi etkeninin %98.2'sini *Candida* türlerinin oluşturduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada da mantarlar arasında en sık etken olarak *Candida* türleri saptanmış (%96.7), daha az sayıda küf ve maya benzeri mantarlar da (*Blastoschizomyces capitatus*, *Trichosporon asahii*, *Penicillium* spp., *A. flavus*, *Rhodotorula* spp., *Geotrichum candidum*, *Saccharomyces cerevisiae*) etken olarak soyutlanmıştır.

Candida albicans hala kan kültürlerinden izole edilen mantarlar arasında en sık tür olmasına rağmen *albicans* dışı *Candida* türlerinin oranları da giderek artmaktadır (4, 5, 6, 15). 1997-2003 yıllarında 39 ülkeden 127 kurumun ARTEMİS DİSK Surveyans programındaki verilerine göre *Candida albicans*'a bağlı invazif kandidoz olgularının azalmaya devam ettiği, rölatif olarak *C. glabrata* insidansının stabil seyrettiği *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* olgularının ise arttığı görülmüştür (38). *Albicans* dışı *Candida* türlerine bağlı kandidemilerin artmasının FLU profilaksisi, antibiyotik kullanımı, transplantasyon teknolojisi ve immunsupresyondaki değişikliklerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (4).

Bassetti ve arkadaşları (6) 2004 yılında, İtalya'da 136 kandidemi epizotunda *albicans* dışı *Candida* türlerinin oranını %39.0, Cuenca-Estrella ve arkadaşları (39) 2002 -2003 yılları arasında İspanya' da 351 kandidemi epizotunda *albicans* dışı *Candida* türlerinin oranı %49.0, Motta ve arkadaşları (28) Brezilya' da %47.8, Borg-von Zepellin ve arkadaşları (40) Almanya'da %40.0 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalarda (6, 28, 39, 40) *albicans* dışı *Candida* türlerinin, *C. albicans* türlerinin oranına göre daha düşük, ancak kendi bölgelerine ilişkin önceki verilere göre *albicans* dışı *Candida* türlerinde artış olduğu vurgulanmıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *albicans* dışı *Candida* türlerinin oranı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (41) %61.4, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (42) %65.9 olarak bulunmuştur. Aydın ve arkadaşları (43), 2006-2009 yılları arasında yaptıkları çalışmada benzer şekilde (%65.7) yüksek oranlar elde etmişlerdir. Farklı olarak Arslan ve arkadaşları (44), 2002-2005 tarihleri arasında 136 *Candida* kökeninde *albicans* dışı *Candida* oranını %48.5 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada da *albicans* dışı *Candida*'ların oranı %53.4 olup, *albicans* dışı *Candida* türlerinin, *C. albicans*'dan daha sık görüldüğü diğer birçok çalışmayla (16, 27, 44-46) uyumlu bulunmuştur ve *albicans* dışı *Candida* türlerinin artmakta olduğu bilgisini desteklemektedir.

Albicans dışı *Candida* türlerindeki artışa rağmen *C. albicans* birçok çalışmada fungemilerde en sık saptan tür olarak bulunmaktadır (48). *Candida albicans*'ı izleyen türler merkezler arasında farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda (40, 45, 49) ikinci en sık etken *C. glabrata* iken, bazılarında (6, 16, 28, 39) bu çalışmayla benzer olacak şekilde *C. parapsilosis* ikinci en sık etken olarak bulunmuştur. *Candida parapsilosis*'in farklı merkezlerde farklı oranlarda bulunması, hasta popülasyonundaki ve infeksiyon kontrol önlemlerindeki farklılıklara bağlı olabilir. Diğer türlerin sıralaması da göz önüne alındığında Bassetti ve arkadaşları (6) İtalya'da 136 kandidemi epizodunu değerlendirdikleri çalışmada *C. parapsilosis*'i sırasıyla *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'in izlediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki üçüncü ve dördüncü sırayı alan *C. tropicalis* ve *C. glabrata* türlerinin görülme sıklıkları birbirine çok yakın olsa da, tür dağılımı İspanya'da yapılan iki çalışmayla (16, 39) ve Motta ve arkadaşları (28)'nin Brezilya'da 2006 yılındaki verileri ile benzer bulunmuştur.

Ülkemizde kandidemilerde *C. albicans* oranı %32.0-%65.0 arasında değişmektedir ve bu çalışmada elde edilen oran (%46.6) ülkemiz verileriyle uyumludur (18). Yine ülkemizdeki birçok merkezde yapılan çalışmalar ve bu çalışmadaki verilere göre ikinci sırada bulunan tür *C. parapsilosis*'dir (18, 43, 46, 52-55) Ancak *Candida albicans*'ı izleyen türler bazı merkezlerde (44, 50, 51) farklılıklar göstermektedir. Bu merkezlerin ikisinde (50, 51) elde edilen verilere göre ikinci en sık gözlenen tür *C. tropicalis* olup, *C. parapsilosis* üçüncü sırada gözlenmiştir. Ancak Arslan ve arkadaşları (44) Türkiye'deki genel dağılımdan farklı

olarak nadir olan etkenleri ikinci ve üçüncü sıklıkta gözlediklerini belirtmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre *Candida* kökenlerinin tür dağılımını 70 *C. albicans* (%51.5), 17 *C. sake* (%12.5), 12 *C. inconspicua/norvegensis* (%8.8), 9 *C. tropicalis* (%6.6), 7 *C. parapsilosis* (%5.1), 4 *C. dubliniensis* (%2.9) ve 17 (%12.5) diğer *Candida* türleri olarak belirtmişlerdir. Çalışmadaki *C. sake* ve *C. inconspicua/norvegensis*'e bağlı kandidemi oranlarının diğer *albicans* dışı *Candida*'lardan daha yüksek olmasının nedenini ise hastanenin yenidoğan ünitesinde meydana gelen küçük çaplı hastane infeksiyonlarının, özellikle 2004 yılı içerisinde total parenteral nutrisyon kaynaklı *C. inconspicua/norvegensis*'in etken olduğu bir hastane infeksiyonuna ve ayrıca 2004 yılındaki kandidemili olgu sayısının çalışmaya alınan diğer yıllara göre daha yüksek olmasına bağlamışlardır.

Ayrıca EÜTF hastanesinde Hilmioğlu ve arkadaşlarının (37) 1996-2000 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada, en sık fungemi etkeni olarak *C. tropicalis* bulunmuş, bunu sırasıyla *C. albicans* ve diğer türler izlemiştir. Aynı merkezde yapılan bu çalışmada elde edilen tür dağılımı 1996-2000 yılları arasındaki kandidemi dağılımından farklı bulunmuştur. Bu durum *Candida* tür dağılımının, aynı merkezde bile yıllar içinde değişebileceğini ve epidemiyolojik çalışmaların güncellenmesi gerekliliğini göstermesi bakımından önemlidir.

Çalışmaya alınan *Candida*'ların sayısı ve türleri arasındaki farklar; hastanın yaşı, bağışıklık durumu, antifungal ilaç alma veya infeksiyon kontrol uygulamalarındaki farklar gibi çok sayıdaki faktörden etkilenebilir. Cisterna ve arkadaşları (27); *C. parapsilosis* kökenlerinin çoğunun çocuk hasta grubundan izole edildiğini bildirmişlerdir. Tan ve arkadaşlarının (47) Singapur'da yaptıkları bir çalışmada, kadın hastalıkları ve çocuk hastalıkları hastanesi dışından gelen örneklerde en sık görülen ikinci türün *C. tropicalis* olduğunu, kadın hastalıkları ve çocuk hastalıkları hastanesinde ise en sık izole edilen türün *C. parapsilosis* olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu, gelen örneklerin %64.0'ünün iki yaş ve altındaki hastalardan elde edilmesine bağlayarak, *C. parapsilosis*' in çocuk yaş grubunda baskın olduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzer olarak, González ve arkadaşlarının (25) Meksika'da yapmış oldukları çalışmada kan kültürlerinde, en sık rastlanan tür *C. parapsilosis* olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların, %47.2' sinin bir yaş ve altı çocuk hastalardan oluştuğu vurgulanmıştır. Swinne ve arkadaşlarının (34),

2005 ve 2006 yıllarında 15 aylık dönemde yapmış oldukları çalışmada, daha önce Belçika’da yapılan çalışmalara göre *C. glabrata* oranlarında artış olduğu saptanmış ve bu durum, çalışma grubunun ileri yaş hastalardan oluşmasına, *C. parapsilosis* oranlarındaki azalmanın da çalışmadaki 15 yaşından küçük hasta grubunun %4 gibi düşük oranda olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmada da çocuk hastalardan gelen kan kültürleri içinde en sık soyutlanan tür *C. albicans* ve *C. parapsilosis* olarak bulunmuştur (tablo 4). Bu durum *Candida parapsilosis*’in çocuk yaş grubunda daha sık gözlendiği bilgisini desteklemekle birlikte çalışmadaki 10 yaş altı çocuk oranının düşük olmasına karşın (tablo 3), *albicans* dışı *Candida* türleri arasında ilk sırayı alan *C. parapsilosis*’ in yüksek oranda görülmesi de dikkat çekicidir. Soyutlanan *C. parapsilosis* kökenlerinin %63.0’ü cerrahi bilimlerden gelen kan kültürlerinden soyutlanmıştır (tablo 5). *Candida parapsilosis*, kontamine katater ve hastanede kullanılan diğer aletlerle ilişkili olarak invazif kandidemiye neden olan ve diğer *Candida* türlerine göre tedaviye yanıtı iyi ancak tekrarlayan infeksiyonları sık görülen maya mantarıdır (4, 18). Çalışmaya alınan örneklerin büyük kısmının invazif girişimlerin sık yapıldığı anestezi yoğun bakım ve cerrahi kliniklerden gelmesinin etken dağılımını öncelikli olarak etkilediği düşünülmüştür. Bu nedenle özellikle cerrahi klinikler ve yoğun bakım hastalarında kateter ve diğer aletlerin bakımı ve kullanımında, hastane infeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmelidir.

Bu çalışmada *albicans* dışı *Candida* türleri içinde ikinci sıklıkta *C. tropicalis* soyutlanmıştır. Bu türe ilişkin risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada (56) akut lösemi, antineoplastik kemoterapi, ketokonazol profilaksisi ve kateter kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur. Nötropenin *C. tropicalis*’e bağlı kandidemilerde, *C. albicans* ve diğer *albicans* dışı türlerden daha fazla gözlendiği bildirilmektedir ve bu nedenle mortalitesi oldukça yüksek gösterilmektedir. Bu çalışmada *C. tropicalis* kökenleri sıklıkla, hematoloji, onkoloji ve yoğun bakım hastalarını da içeren dahili bilimlerden (%11.5) ve çocuk sağlığından (%9.4) gelen kan kültürlerinden soyutlanmıştır (tablo 4). Bu kliniklerdeki oranların yüksekliği, *C. tropicalis* için bildirilen risk faktörlerinin bu kliniklerdeki hasta popülasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Candida glabrata’ya bağlı KDI’ler sıklıkla ileri yaşla ilişkilendirilmektedir (3, 4, 18). Bu çalışmada da *C. glabrata* kökenlerinin çoğu 50 yaş üstü hastalardan

elde edilen kan kültürlerinden soyutlanmış olup ileri yaştan *C. glabrata* infeksiyonları için risk oluşturduğunu göstermesi bakımından önemlidir (tablo 3).

Candida krusei kandidemilerin %2-4'ünden sorumludur (18). İspanya'daki bir çalışmada (27) 984 *Candida* türünün içinde *C. krusei* oranlarının düşüklüğü vurgulanmış, bu sonuç ülkemizdeki diğer çalışmalarla (50, 51) uyumlu olacak şekilde bu çalışmada da elde edilmiştir.

Candida türlerinin dağılımı gibi *in vitro* antifungal duyarlılık profilleri de, ülkeler, bölgeler ve kurumlar arası çeşitlilik göstermektedir (9). Bu çalışma, hastanemizde altı antifungal ilaç için yapılan en kapsamlı duyarlılık çalışması olup, EÜTF hastanesindeki hastaların kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* türlerinin ülkemizde mevcut sistemik antifungaller için *in vitro* duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

Amfoterisin B en eski ve en geniş etki spektrumuna sahip poliyen grubu antifungaldir. Amfoterisin B için elde edilen MİK aralıkları bazı çalışmalarla uyumlu (42, 57) olup, elde edilen MİK değerleri bazı çalışmalardan en az bir dilüsyon düşük (27, 40, 58), bazı çalışmalarla benzer (39, 26) bulunmuştur. Genel olarak tüm *Candida* türlerinin AMB'ye *in vitro* duyarlılığı iyi olmakla birlikte, *C. glabrata* ve *C. krusei* türlerinde diğer *Candida* türlerine göre daha düşüktür. Özellikle *C. albicans* ile karşılaştırıldığında, AMB'nin bu türlere karşı etkinliği gecikmiş fungisidal aktivite şeklindedir (12). Cuenca-Estrella ve arkadaşları (39), 351 kandidemi kökeninde yapmış oldukları çalışmada *C. krusei* kökenlerinin, AMB MİK₉₀ değerlerinin diğer türlere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da *C. glabrata* ve *C. krusei* kökenlerinin MİK değerleri diğer türlere göre bir veya iki dilüsyon yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda (6, 26, 59, 60) AMB direncinin % 0-3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 24 saatlik değerlendirmelerde AMB direnci saptanmamıştır. Amfoterisin B direncine ilişkin farklılıklar, hasta popülasyonuna, sağaltımda ilk kullanılan antifungal ilaca, *Candida* türlerinin dağılımına, *in vitro* duyarlılık yöntemine ve alınan direnç sınır değerlerinin farklılığına bağlı olabilir (26, 60). İnkübasyon süresi de direnç oranlarında görülen farklılıklara neden olabilir. Fleck ve arkadaşları (58), 48 saatlik değerlendirmede direnç sınır değerini 1 µg/ml kabul ederek AMB için direnç oranını %3.7 olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada, inkübasyon süresinin 48 saate uzatılmasıyla yalnızca

bir *C. krusei* kökeninde (%0.4) direnç sınırında MİK değerleri elde edilmiştir. *Candida glabrata* ve *C. krusei*'ye ilişkin AMB direnci önceki çalışmalarda (25, 40, 58) da belirtilmiştir. Metin ve arkadaşları (61), EÜTF'de kan kültürlerinden soyutlanan 400 *Candida* kökeni için yaptıkları duyarlılık çalışmasında AMB direncinin, *C. glabrata* ve *C. krusei* dışında özellikle *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. sake*, *C. pelliculosa*, *C. inconspicua* gibi türler için de gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, bu kökenlere ilişkin direnç saptanmamakla birlikte daha yüksek MİK değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Direnç görülme olasılığı yüksek olan kökenlerin sayısının bu çalışmada daha az olması, kateter kanlarının çalışmaya dahil edilmemesi ve aynı hastada birden fazla kan kültüründe üreme saptandığı durumlarda özellikle ilk kültüründe üreyen kökenlerin çalışmaya alınması, yüksek MİK değerlerine karşın dirençli kökenlerin gözlenmemesini açıklayabilir.

Flukonazol, iyi tolere edilen, *Cryptococcus neoformans* ve pekçok *Candida* türüne etkinliği iyi olan, mukozal ve derin yerleşimli kandidozlarda kullanılan triazol grubu bir antifungal ilaçtır (62, 63). Sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde ve bağışık baskılı hastalarda profilaktik olarak sık kullanımı, özellikle *C. glabrata*'da olmak üzere, tüm *Candida* türlerinde dirençli kökenlerin giderek artmasına neden olmuştur (59, 62-64). Çok merkezli bir çalışmada (63), 1997-2005 yılları arasında, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* kökenlerinde FLU direncinde artış olmadığı ancak yüksek direncin *C. glabrata*, *C. krusei* ve ender görülen *albicans* dışı *Candida*'larda devam ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, FLU direnci gözlenmemiş olup, 24 saatlik inkübasyon sonrasında doza bağlı duyarlılık gösteren sadece üç *C. krusei* (MİK aralığı: 8 - 16 µg/ml) kökeni saptanmıştır. İnkübasyon süresi 48 saate uzatıldığında, dört *C. krusei* (MİK aralığı: 16- 32 µg/ml) ve bir *C. glabrata* (MİK aralığı: 0,25 – 16 µg/ml) kökeni dışında hiçbir kökende MİK değerleri yüksek bulunmamıştır. Tüm kökenler için elde edilen MİK₉₀ değerleri, diğer çalışmalarda (6, 26, 27, 39, 40, 57, 58, 60) elde edilen MİK₉₀ değerlerinden en az 1 dilüsyon düşük bulunmuştur. Flukonazole intrinsek dirençli olduğu bilinen *C. krusei* türleri dışında, *C. glabrata* türlerinde de FLU direnci birçok çalışmada (25-27, 34, 39, 43, 53, 58-60, 65) bildirilmesine karşın bu çalışmada *C. glabrata* kökenlerinde FLU direnci gözlenmemiştir. Benzer sonuçlar, önceki EÜTF verileri (61) ve Türkiye'deki

bazı merkezlerle (66, 67) de uyumlu bulunmuştur. Bunun dışında Türkiye’den bazı merkezlerde beklenenin aksine *C. glabrata* kökenlerinde değil, bir merkezde (52) *C. albicans*, bir merkezde de (46) *C. parapsilosis* kökenlerinde FLU direnci bildirilmiştir. Bu çalışmada, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* kökenlerin sayısı diğer türlere göre fazla olmasına rağmen, FLU MİK değerleri düşük bulunmuştur. Flukonazol birçok merkezde profilaktik tedavide yaygın kullanılan bir ilaçtır. Bu da FLU dirençli kökenlerin artışına neden olabilir. Yaygın kullanımı olan bu ilaca farklı türler için bildirilen dirençlerin olması, her merkezde *Candida* kökenlerine ilişkin duyarlılık direnç özelliklerinin belirlenmesinin önemini göstermektedir. Bu çalışmanın yapıldığı hastanede de, profilaksi amacı ile sık kullanılmasına rağmen FLU’ya direnç görülmemesi, profilaksinin yanında dirence etki eden başka faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

İtrakonazol, FLU’dan sonra kullanıma giren, invazif küf ve maya infeksiyonlarının yanında yaygın olarak yüzeysel mikozlarda da kullanılan azol türevi antifungal ilaçtır (62). Farklı merkezlerden değişik oranlarda İTRA direnci bildirilmektedir (6, 25, 26, 34, 39, 40, 57, 59, 60, 65, 68-71). Tür bazında farklılıklar olmakla birlikte en yüksek direnç *C. glabrata* kökenlerinde bildirilmiştir (25, 26, 40, 57, 60, 65, 68-71). Cuenca-Estrella ve arkadaşları (39), 351 kan kültürü kökeninin %12.5’inde İTRA duyarlılığında azalma (≥ 0.25 µg/ml), %2.5’inde direnç (MİK > 1 µg/ml) bildirmişlerdir. Bassetti ve arkadaşları (6) iki İtalyan üniversitesinde yapmış oldukları çalışmada 136 köken için İTRA direncinin %4.0 olduğunu belirtmişlerdir. Borg-von Zepelin ve arkadaşları (40) değerlendirdikleri 561 kökende İTRA duyarlılığının %36.8 oranında azaldığını (≥ 0.25 µg/ml), İTRA direncini %17.6 olarak bildirmişler ve İTRA direncinin yüksekliğinin *C. glabrata* (>%60) köken sayısının yüksek olmasından kaynaklandığını vurgulamışlardır. Da Matta ve arkadaşlarının (57) 1995-2003 yılları arasında Brezilya’da üçüncü basamak hizmeti veren dört sağlık merkezinde kan kültürlerinden soyutlanan 1000 *Candida* türünün antifungal duyarlılıklarını değerlendirdikleri çalışmada İTRA duyarlılığını %93.2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada, diğer antifungallerle karşılaştırıldığında, tüm kökenler için İTRA duyarlılığı düşük bulunmuştur. Diğer çalışmalarla (26, 40, 57, 60) benzer olacak şekilde direncin büyük bölümü *C. glabrata* kökenlerinden kaynaklanmakta, bu kökene ait direnç ve doza bağlı duyarlılık oranları da benzerlik

göstermektedir. Bunun yanında diğer türler de değerlendirildiğinde bazı çalışmalardan (26, 57, 60) farklı olarak İTRA duyarlılığının *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* kökenlerinde belirgin oranda azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca da Matta ve arkadaşları (57) *Candida guilliermondii* kökenlerinde doza bağlı duyarlılık oranlarını %50.0, Lee ve arkadaşları (60) ise %100.0 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada *C. guilliermondii* kökenlerinin sayısı üç olup, bunların yalnızca biri doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Ancak çalışmalardaki inkübasyon süresi (48 saat) göz önüne alındığında bu çalışmadaki *C. guilliermondii* kökenlerinin tümü doza bağlı duyarlılık sınırında saptanmıştır. Bu nedenle *C. guilliermondii* ile oluşan infeksiyonlarda, İTRA için duyarlılığın düşük olabileceği akılda tutulmalı ve bu kökenlere *in vitro* duyarlılık testi mutlaka yapılmalıdır.

Türkiye’den farklı merkezlerden yapılan çalışmalarda İTRA direnç oranları farklılık göstermektedir. Türkiye’de iki farklı merkezde yapılan çalışmalarda (46, 52) İTRA direnci, bu çalışmadakinden oldukça düşük bulunmuştur. İtrakonazol direnç oranları farklı olmakla birlikte, tüm türler arasında yaygındır. Ancak yine de *C. glabrata* kökenlerindeki direnç oranları belirgin olarak yüksek olup, bu merkezlerdeki çalışılan *C. glabrata* kökenlerinin sayısının az olması nedeniyle direnç oranları düşük bulunmuş olabilir. Elde edilen sonuçlar, önceki EÜTF (61) verileri ile karşılaştırıldığında; İTRA duyarlılığının (MİK ≤ 0.25 µg/ml) daha yüksek olduğu görülmüş (%76.0’a karşılık %83.5), dirençli kökenlerde azalma gözlenmesine karşın doza bağlı duyarlı olan kökenlerde artış gözlenmiştir. Bu durum çalışmaya alınan *C. glabrata* kökenlerinin sayısındaki farklılığa bağlı olabileceği gibi, özellikle tırnak infeksiyonları olmak üzere yüzeysel mikozlarda önceden sık tercih edilen İTRA’nın yerini terbinafin kullanımına bırakmış olmasından da kaynaklanabilir. Bu çalışmada İTRA’ya duyarlılığı daha düşük olan *C. tropicalis* ve *C. glabrata* türlerine ait kökenler sırasıyla üçüncü ve dördüncü sıklıkta soyutlanmışlardır. Duyarlılığı daha iyi olan *C. albicans* ve *C. parapsilosis* kökenleri ise belirgin farkla, sırasıyla birinci ve ikinci sıklıkta soyutlanmışlardır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Metin ve arkadaşları (61)’nin yaptıkları çalışma ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada *C. glabrata* kökenleri dışında hiçbir kökenin duyarlılığında azalma gözlenmemiştir. *Candida glabrata* kökenlerinde ise duyarlılık oranları (%27.8 < %41.0) daha düşük bulunmuştur. Bu durum, *Candida* türlerinin duyarlılık profillerinin yıllar içinde aynı

merkezde bile değişiklik gösterebildiğini kanıtlaması bakımından önemlidir. Ayrıca *C. glabrata* kökenlerinde bölgesel farklılıklar olmakla birlikte, İTRA'ya da yüksek direnç görülmesi, bu kökenin riskli hastalar ve hastaneler için önemli bir sorun oluşturabileceğinin göstergesidir ve her merkezde bu kökene karşı duyarlılık profili belirlenmesi gerekmektedir.

Vorikanozol etki spektrumu geniş olan azol grubu antifungaldir. *Candida* türlerine fungostatik, *Aspergillus* türlerine ise fungisidal etkinlik gösterir (20) Yapılan birçok çalışmada olduğu gibi (25, 57, 59, 60, 72, 73) bu çalışmada da tüm kökenler içinde etkinliği en iyi olan ilaç VORİ bulunmuştur. Son 10 yıl içinde klinik kullanıma girmesiyle birlikte *C. albicans* da dahil olmak üzere, VORİ dirençli *Candida* türleri nadir de olsa bildirilmektedir (6, 27, 39, 40). Ancak direncin görülmediği merkezler de vardır (42, 57, 58). Bu çalışmada VORİ direnci saptanmamıştır. Türler incelendiğinde en yüksek MİK değerleri, duyarlılık sınırlarını aşmayacak şekilde *C. glabrata* kökenlerinde elde edilmiştir. Vorikonazolün, FLU'ya intrensek dirençli *C. krusei* türleri de dahil olmak üzere azollere dirençli olabilen tüm *Candida* türlerine iyi etkinlik göstermesi nedeniyle, kandidemi tedavisinde güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi hastanesinde önceden yapılan çalışmada (61) da VORİ direnci saptanmamış, yalnızca iki *C. tropicalis* kökeninde doza bağlı duyarlılık elde edildiği belirtilmiştir. Burada çalışılan *C. tropicalis* kökenlerinin sayısı az olmakla birlikte MİK değerleri oldukça düşük olup, duyarlılık sınırında bulunmuştur. Çalışmada elde edilen verilerle uyumlu olarak řu ana kadar Türkiye'den de VORİ direnci bildirilmemiştir (43, 46, 66). Bunun nedeni, TC Sağlık Bakanlığı'nın VORİ kullanımı konusunda koyduğu kısıtlamalar nedeniyle, hastanelerde kullanımının yaygın olmaması olabilir.

Kaspofungin 2001'de FDA tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tedavinin tolere edilemediği invazif aspergilloz için, 2003 yılında ise invazif *Candida* enfeksiyonları ve kandidemide kullanımı onaylanan ve klinik kullanıma ilk giren ekinokandin grubu antifungal ilaçtır. Bu çalışma, EÜTF hastanesinde KF ve AF'nin *in vitro* duyarlılıklarının bakıldığı ilk çalışmadır. Tüm *Candida* türlerinde KF için elde edilen MİK aralığı, bazı çalışmalardan (42, 58) daha dar olup, bazı çalışmalardan da MİK₉₀ değerleri (39, 40, 58) daha yüksek bulunmuştur. Bassetti ve arkadaşları (6), kandidemi olgularının %25.0'inin kateterle ilişkili olduğunu ve 136

Candida kökeninde KF direnci gözlenmediğini bildirmişlerdir. Fleck ve arkadaşları (58) Almanya’da 512 *Candida* türünde KF için MİK₉₀ değerlerini 0.25 µg/ml olarak bildirmişler ve kökenlerin %99.0’nun MİK değerlerinin ≤1 µg/ml olduğunu belirtmişlerdir. Kaspofungin için özellikle *C. parapsilosis* kökenlerinde yüksek MİK değerleri ile direnç bildirilmektedir (26, 27, 46). Bu çalışmadaki *in vitro* duyarlılığı test edilen kökenlerin %37.3’ünü (88/236) *C. parapsilosis* türleri oluşturmaktadır ve KF için elde edilen MİK değerleri tüm *Candida* türleri için ≤2 µg/ml’nin altında bulunmuş, çalışmaya alınan kökenlerde direnç gözlenmemiştir. Bu durum bazı merkezlerden elde edilen sonuçlarla (6, 39, 40, 42) uyumlu bulunmuştur. Türkiye’den bildirilen bir çalışmada, Saraçlı ve arkadaşları (46) 24 saatlik değerlendirmelerde KF direnci gözlemediklerini ancak inkübasyon süresi 48 saate uzatıldığında 88 *C. parapsilosis* kökeninin 14’ünde KF direnci gözlendiğini bildirmişlerdir. Ancak CLSI, KF için 24 saatlik MİK değerlerine göre direnç sınır değerlerinin kullanılmasını önermektedir (22, 24). Bu nedenle Saraçlı ve arkadaşları (46)’nın çalışmasındaki 24 saatlik değerlendirmeler göz önüne alınarak direnç gözlenmediği yorumu yapılabilir.

Candida parapsilosis’in, FSK1 geninde intrensek olarak mutasyon görülmesinin yüksek ekinokandin MİK değerlerinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (74). FSK1 mutasyonu ile ekinokandin direnci görülen kökenlerde, CLSI sınır değerlerine göre sonuçlar yorumlandığında, dirençli olan kökenlerin duyarlı olarak rapor edilebildiği bulunmuş ve önerilen sınır değerlerinin yeniden gözden geçirilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (74).

Anidulofungin, KF ile benzer etkinliği olan ekinokandin grubu antifungal ilaç olup ülkemizde kullanıma yeni girmiştir. Cisterna ve arkadaşları (27), *C. parapsilosis* kökenlerinde AF direnci bildirmiştir. Ayrıca *C. guilliermondii* kökenlerinde de KF ile birlikte AF’de de yüksek MİK değerlerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da *C. parapsilosis* kökenlerinde AF için yüksek MİK değerleri söz konusu olmakla birlikte dirençli kökenlere rastlanılmamıştır. *Candida* türlerinde ekinokandinlerin MİK değerleri karşılaştırıldığında, AF’nin MİK değerlerinin daha düşük olduğu, özellikle *C. parapsilosis* kökenlerinde KF ve mikafunginden daha düşük MİK değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (75). Bu çalışmada, *Candida parapsilosis* kökenlerinde MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri her iki ekinokandin için aynı bulunmuş

(MİK₅₀= 0.5 µg/ml, MİK₉₀= 1 µg/ml); *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* ve *C. dubliniensis* kökenleri için AF MİK değerleri KF'den en az bir dilüsyon düşük bulunmuştur. Wiederhold ve arkadaşları (76), yüksek KF MİK değerleri gözlenen *C. glabrata* kökenlerinde, AF MİK değerlerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu verilerle uyumlu olarak bu çalışmada da 17 *C. glabrata* kökeninde, AF MİK₉₀ değeri, KF MİK₉₀ değerinden üç dilüsyon düşük bulunmuştur. Ancak *C. sake* ve *C. famata* kökenlerinde diğer türlerden farklı olarak AF MİK değerleri KF'den en az bir dilüsyon yüksek bulunmuştur. Bu da ekinokandinlerin farklı türler için farklı değerler gösterebileceğini ve türe özgü direnç sınır değerlerinin belirlenmesinin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Ege Üniveritesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na 2008-2010 yılları arasında gelen periferik kan kültürleri arasında *Candida* türlerinin bakteriyel etkenlerin ardından yedinci sırada yer aldıkları bulunmuştur. Tür dağılımları değerlendirildiğinde en sık *C. albicans*'ın gözleendiği ve bunu sırasıyla *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'nın izlediği gözlenmiştir. Kökenlerin duyarlılık profilleri incelendiğinde, *Candida* türlerinde en iyi duyarlılık VORİ'de bulunmuştur. İtrakonazol tüm kökenler için etkinliği en düşük ilaç olmuştur ve bölgesel direnci göstermesi açısından önemlidir.

Fungemiler önemli bir mortalite nedenidir. Fungemi için risk faktörü olanlarda laboratuvar sonuçlarından önce ampirik tedavi başlanmaktadır. Bu nedenle, etkili bir tedavi uygulayabilmek için, 'fungemi oluşturan türlerin' oranlarının ve antifungal duyarlılıklarının düzenli olarak güncellenmesi gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal Fungal Enfeksiyonlara Yaklaşım. Klimik Dergisi 2000; 13: 28-31.
2. Yalçın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö, eds. Önemli ve Sorunlu Fungal Enfeksiyonlar. 1ci baskı. Ankara, 2006: 117-127.
3. Tümbay E. Fırsatçı mikozlar. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds): Türkçe editörü: Başustaoğlu AC. Medical Microbiology (Tıbbi Mikrobiyoloji). 6.cı baskı. 2010: 751-759.
4. Lewis RE. Overview of the changing epidemiology of candidemia. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1732-40.
5. Rueping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Invasive candidiasis and candidemia: from current opinions to future perspectives. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 735-48.
6. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 325-31.
7. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends 1991-2000. Clin Infect Dis 2004; 38: 311-20.
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17.
9. Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. J Med Microbiol 2007; 56: 255-9
10. Özsüt H. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Güncel Önemi. Akova M, Akan H, ed. İmmun Sistemi Baskılanmış Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar. 1inci baskı, Ankara 2006: 9-19.
11. Kayabaş Ü, Aygen B. Fungal sepsis. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2009; 13: 129-135.
12. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a Persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133-63.

13. Sandven P. Epidemiology of candidemia. Rev Iberoam Micology 2000; 17: 73-81.
14. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. ICUs National epidemiology of mycoses survey (NE- MIS): variation in rates of *candida* blood stream infection in seven surgical and six neonatal ICUs. Clin Infect Dis 1999; 29: 253-8.
15. Sezer BE, Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal Enfeksiyonlar. Derleme Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9: 121-128.
16. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. J Hosp Infect 2011; 77: 157-61.
17. Metwally L, Walker MJ, Coyle PV, et al. Trends in candidemia and antifungal susceptibility in a university hospital in Northern Ireland 2001-2006 J Infect 2007; 55: 174-8.
18. Ener B. *Candida* infeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. Aknem Derg 2008; 22 (ek2): 264-269.
19. Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 108-17.
20. De Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. Int J Antimicrob Agents 2008; 32 Suppl 2: 167-71.
21. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, et al. 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: 698-706.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, CLSI document M27-A3. 2008, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, NCCLS document M27-A2. 2002, 2nd ed. National Committee for Clinical Laboratory standards, Wayne, PA.

24. Clinical and Laboratory Standards Institute: *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement*. CLSI document M27-S3. 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
25. González GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2902-5.
26. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3149-54.
27. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O, Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide Sentinel Surveillance of Bloodstream *Candida* Infections in 40 Tertiary Care Hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4200-6.
28. Motta AL, Almeida GM, Almeida Júnior JN, et al. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 441-448.
29. Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J Infect Dis* 1998; 177: 425-30.
30. Carrillo-Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindos G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 130-9.
31. Schmitt-Hoffman A, Roos B, Maares J et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 286-93.
32. Bowman JC, Abruzzo GK, Flattery AM et al. Efficacy of caspofungin against *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, and *Aspergillus nidulans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4202-5.
33. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1813-2.

34. Swinne D, Nolard N., Van Rooij P. and Detandt M. 'Bloodstream yeast infections: a 15- month survey' Short Report, Epidemiol Infect 2009; 137: 1037-1040.
35. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 487-494.
36. Ener B, Heper Y, Akçağlar S. Bir üniversite hastanesinde beş yıllık süreç içinde gelişen fungemiler. Flora Dergisi 2003; 2: 138-14.
37. Hilmioğlu S, İnci R, Hoşgör M ve ark. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde beş yıllık dönemde fungemi epizotları: Non- *albicans Candida* türlerinde artış. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kitabı, Ankara, 2001: 184.
38. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 2005; 43: 5848-59.
39. Cuenca-Estrella M, Rodriguez D, Almirante B, et al. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 194-9.
40. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 424-8.
41. Akçam EA. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izlenen Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik, Klinik ve Antifungal Duyarlılık Yönünden İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009, Uzmanlık Tezi.
42. Karakoç E. Çeşitli *Candida* Türlerinin Dört Değişik Antifungale Duyarlılıklarının Mikrodilüsyon Yöntemi İle Araştırılması. Atatürk Üniversitesi

Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 2007,
Uzmanlık tezi

43. Aydın F, Bayramoğlu G, Güler NC and et al. Bloodstream yeast infections in a university hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey. *Med Mycol* 2011; 49: 316-9.
44. Arslan U, Uysal EB, Işık F ve ark. 2002-2005 Yılları Arasında Kan Örneklerinden Soyutlanan *Candida* Türleri. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20: 177-181.
45. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA et al. 'Variation in *Candida* spp. Distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial surveillance Program (2008-2009) *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 278-83.
46. Saraçlı MA, Gumral R, Gül HC, et all, 'Species Distribution and *in vitro* Susceptibility of *Candida* Bloodstream Isolates to Six New and Current antifungal Agents in a Turkish Tertiary Care Military Hospital, Recovered Through 2001 and 2006 Military. *Medicine* 2009;174: 860-865.
47. Tan TY, Tan AL, Tee NW, Ng LS. A retrospective analysis of antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates from Singapore hospitals. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 835-40.
48. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non –albicans *Candida* spp. Among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review'. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 954-66.
49. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1): 11-23.
50. Yapar N, Uysal U, Yücesoy M at al. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University hospital. *Mycoses* 2006; 49: 134-138.

51. Karakoç E, Yazgı H, Aktaş AE, Uyanık MH. Çeşitli *Candida* Türlerinin İki Farklı Triazole Duyarlılıklarının Mikrodilüsyon Yöntemi İle Araştırılması' The Eurasian Journal of Medicine 2007; 39: 173-177.
52. Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Dergisi 2007; 29: 115-119.
53. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12- year study' epidemiol, Infect 2010; 138: 1328-1335.
54. Gültekin B, Eyigör M, Telli M ve ark. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. ANKEM Derg 2010; 24: 202-208.
55. Koçak BY, Kuloğlu F, Çelik AD, Akata F. Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011; 45: 489-503.
56. Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 58: 77-82.
57. da Matta DA, de Almeida LP, Machado AM, Azevedo AC, Kusano EJ, Travassos NF, Salomão R, Colombo AL. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in São Paulo, Brazil, 1995-2003. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 399-404.
58. Fleck R, Dietz A, Holf H. In vitro suscepibility of *candida* species to five antifungal agents in a Germany university hospital assessed by the reference broth microdilution method and E test. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 767-771.
59. Kiraz N, Oz Y. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of clinical *Candida* isolates from a university hospital in Turkey over a 5-year period. Med Mycol 2011; 49: 126-31.

60. Lee JS, Shin JH, Lee K, et al. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea. *Yonsei Med J* 2007; 48: 779-86.
61. Metin DY, Hilmioğlu- Polat S, Şamlıoğlu P et al. Evaluation of Antifungal Susceptibility Testing with Microdilution and E test Methods of *Candida* Blood Isolates. *Mycopathologia* 2011; 3: 187-19.
62. Nenoff P, Oswald U, Haustein UF. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test. *Mycoses* 1999; 42: 629-39.
63. Colombo AL, Da Matta D, De Almeida LP, Rosas R. Fluconazole susceptibility of Brazilian *Candida* isolates assessed by a disk diffusion method. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 118-23.
64. Vandebossche I, Vaneechoutte M, Vandevenne M, et al. Susceptibility testing of fluconazole by the NCCLS broth macrodilution method, E-test, and disk diffusion for application in the routine laboratory. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 918-21.
65. Takakura S, Fujihara N, Saito T, et al. National surveillance of species distribution in blood isolates of *Candida* species In Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 283-9.
66. Ozcan SK, Mutlu B, Dundar D, Willke A. Comparison of broth microdilution and Etest methods for the antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. strains isolated from blood cultures. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 263-71.
67. Huseyin A, Sancak B, Arikan S. In vitro activity of amphotericin B, fluconazole, and itraconazole against *Candida glabrata* strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41; 235-44.
68. Mercedes Panizo M, Reviakina V, Dolande M, Selgrad S. *Candida* spp. in vitro susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains. *Med Mycol* 2008; 24: 1-7.
69. Samra Z, Yardeni M, Peled N, Bishara J. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in a tertiary medical center in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 592-5.

70. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2009-15.
71. Lass-Flörl C, Mayr A, Perkhofer S, et al. Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 3637-41.
72. Mallié M, Bastide JM, Blancard A, et al. In vitro susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* spp. to voriconazole and other antifungal agents using Etest: results of a French multicentre study. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 25: 321-8.
73. Lyon GM, Karatela S, Sunay S, Adiri Y. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the Surveillance Study (CaSS). *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 1270-5.
74. Cappelletty DM, Jung R. Anidulafungin and its role in *candida* infections' *Infect Drug Resist* 2009; 2: 251-60.
75. Ghannoum MA, Chen A, Buhari M, Chandra J, et al. Differential invitro activity of anidulofungin, caspofungin and micafungin against candida parapsilosis isolates recovered from a burn unit. *Clin. Microbiol Infect* 2009; 15: 274-9.
76. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R et al. In vivo efficacy of anidulofungin and caspofungin against *Candida glabrata* and association with invitro potency in the presence of sera. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1616-20.

