

Klinik Çalışma

TÜRKİYE’NİN BATISINDA, 3. BASAMAK BİR SAĞLIK KURULUŞUNDA KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN CANDIDA TÜRLERİNİN DAĞILIMININ VE ANTİFUNGAL DİRENÇ PATERNLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sevgi Yılmaz HANCI¹, Yeşer Karaca DERİCİ¹, Neval AĞUŞ¹, Nisel YILMAZ¹,
Mümtaz Cem ŞİRİN¹, Arzu BAYRAM¹, Seyran KOÇYİĞİT¹

ÖZET

Çalışmamızda, Türkiye’nin batısında yer alan 3. Basamak bir sağlık kuruluşu olan hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin tiplendirilerek dağılımı ve antifungal duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Aralık 2010 – Kasım 2013 tarihleri arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde değerlendirilen kan örneklerinden, Candida türleri üreyenler dahil edilmiştir. Candida türlerinin tiplendirilmesi ,konvansiyonel yöntemler, kromojenik agardaki koloni rengi ve bazı kökenlerde tanımlama hazır kit ile yapıldı. Antifungal duyarlılığının tespiti için de hazır kit kullanıldı.

Çalışma dönemi içerisinde değerlendirilen toplam 23813 kan kültürünün 268 (%1.12)’inde maya mantarı izole edilmiştir. Kan kültürlerinde en çok izole edilen türler C. parapsilosis (%59.7), C.albicans (%19.8), C. tropicalis (%8.2), C. glabrata (%7.1) ve C. krusei (%1.9) olarak göze çarpmaktadır. Kan kültürlerinde üreyen maya türü örneğin gönderildiği bölüme göre değerlendirildiğinde,anesteziyoloji yoğun bakım , çocuk yoğun bakım ve nöroloji yoğun bakım, çocuk sağlığı kliniği, yeni doğan yoğun bakım, organ transplantasyon ünitesi, çocuk onkoloji ünitelerinde en sık üreyen maya türü C. parapsilosis olurken; dahiliye servisi ve dahiliye yoğun bakımda C.albicans, genel cerrahi ünitesinde C. glabrata olarak

göze çarpmaktadır. Kan kültürlerinden izole edilen candida izolatlarında direnç oranları flusitozin için %0.7, amfoterisin B için %0.7, flukonazol için %7.1, itrakonazol için %7.8, vorikonazol için %8.2 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kan kültürlerinde en sık izole edilen maya türünü C. parapsilosis olduğu tespit edilmiştir. Candida türlerinde vorikonazol için yüksek direnç oranı dikkat çekicidir. Bununla birlikte, üretilen maya türü ve antifungal duyarlılık paterni, örneğin gönderildiği kliniğe göre değişmektedir. Kliniklerde üreyen candidaların dağılımlarının ve antifungal duyarlılık paternlerinin bilinmesi, mortalitesi ve morbiditesi yüksek candidemi olgularında ampirik tedavi gerektiren septik şok gibi durumlarda, olası patojene yönelik hızlı ampirik antifungal tedavi seçiminde yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Candida türleri, Kan kültürü, Candidemi, Antifungal duyarlılık

EVALUATION OF THE SPECIES DISTRIBUTION AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY OF CANDIDA BLOODSTREAM ISOLATES IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN WEST OF TURKEY

ABSTRACT

In this study we aimed to detect the species identification, distribution and antifungal sus-

ceptibility of Candida bloodstream isolates in a tertiary care hospital in west of Turkey.

All Candida species isolated from blood cultures during the period December 2010 -November 2013 in İzmir Tepecik Training and Research Hospital were enrolled in this study. For Candida species identification conventional methods, colony appearance in candida chromogenic agar and for some unidentified isolates API ID32C AUX (BioMérieux, France) was used. Antifungal susceptibility testing of the isolates was performed with API ATB Fungus 3 (BioMérieux, France).

During the study period of the 23813 blood culture samples 268 (%1.12) Candida species were isolated. The distribution of the isolated Candida species were respectively detected as C.parapsilosis (%59.7), C.albicans (%19.8), C.tropicalis (%8.2), C.glabrata (%7.1) ve C.krusei (%1.9). When the Candida bloodstream isolates examined regarding to different units; in anesthesiology, neurology, pediatrics and neonatal ICU, solid organ transplantation unit and pediatrics and pediatric oncology units C.parapsilosis, in internal medicine service and ICU C.albicans and in general surgery unit C.glabrata was found as the most common isolate. Antifungal resistance of the Candida bloodstream isolates were detected as %0.7 for flucytosine, %0.7 for amfotericin B, %7.1 for fluconazole, %7.8 for itraconazole and %8.2 for voriconazole.

As a result , in our study , the most frequently isolated from blood cultures of yeast species has been found C. parapsilosis . High resistance rates for voriconazole in Candida species is remarkable . However , yeast species and antifungal susceptibility pattern varies according to clinics, which send to sample. Knowledge of distribution of Candida species and antifungal susceptibility patterns may be helpful empirical antifungal therapy selection in the candidemia patients which high morbidity and mortality such as septic shock .

Key words: Candida species, candidemia, blood culture, Antifungal susceptibility

GİRİŞ

Günümüzde immünsüpresif tedavi alan hasta sayısının artması, büyük cerrahi girişimlerin artışı, geniş spektrumlu ve birden fazla antibiyotik kullanımının artması, yoğun bakım ünitelerinde genel durumu bozuk hastaların daha fazla izlenmesi, yapay protez kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak fungal infeksiyonların insidansı da hızla artmaktadır¹. Candida türleri nozokomiyal infeksiyon etkenleri içinde en sık rastlanan patojenlerin başında yer almaktadır². Buna paralel olarak candidemi sıklığı da, candidaların antifungal dirençleri de hızla artmakta ve değişiklikler göstermektedir^{3,4}. Fungal infeksiyonlar, özellikle yoğun bakımda sağaltımı gerçekleştirilen olgular da morbidite ve mortalitenin artışına neden olmaktadır⁵. Bununla birlikte Avrupa'da ve özellikle ülkemizde, candida infeksiyonları ve kanda üreyen mayalarda antifungal direnç paternleri ile ilişkili veriler sınırlıdır⁶. Çalışmamızda, Türkiye'nin batısında yer alan üçüncü basamak bir hastane olan hastanemizde 3 yıllık dönem içinde, kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Aralık 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında değerlendirilen kan kültürlerinde üretilen candida türleri dahil edilmiştir. Kan kültürlerinden üreyen izolatlardan, aynı hastaya ait tek kan kültürü sonucu çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekler laboratuvarımıza Bact/Alert 3D otomatik kan kültür şişelerine (Bio Merieux ,Fransa) alınarak gönderilmiş ve bu sistemde normal atmosfer koşullarında, 35°C'de inkübe edilmiştir. Besiyerleri 7 gün süreyle takip edilmiş ve üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama ile maya hücresi tespit edilenler Sabouraud dekstroza agar ve Chrom agar Candida besiyerine (Salubris, İstanbul, Türkiye) pasajlanmıştır. Üreyen candida suşları germ tüp testi, mısır unu - Tween 80 agardaki mikroskopik görünümü ve kromojenik agardaki (Salubris,

İstanbul, Türkiye) koloni rengi ile tanımlanmış, tür tayini yapılamayanlar ise API ID32C AUX (BioMérieux, Fransa) ticari kiti ile tanımlanmıştır. Antifungal duyarlılığının tespiti için API ATB Fungus 3 (BioMérieux, Fransa) kiti kullanılmıştır.

İSTATİSTİK ANALİZ

Veriler SPSS 15.0 veri analiz programı ile analiz edilmiştir. Sıklık belirten veriler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir.

BULGULAR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Aralık 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında, değerlendirilen toplam 23813 kan kültürünün 268 (%1.12)'inde maya mantarı izole edilmiştir. Bu örnekler yoğun bakım üniteleri, iç hastalıkları,

çocuk hastalıkları, infeksiyon hastalıkları, üroloji, kulak burun boğaz, göz hastalıkları gibi farklı kliniklerden gönderilmiştir.

Kan kültürlerinde en sık izole edilen türler *C. parapsilosis* (%59.7), *C. albicans* (%19.8), *C. tropicalis* (%8.2), *C. glabrata* (%7.1) ve *C. krusei* (%1.9) olarak göze çarpmaktadır (Tablo 1).

Kan kültürlerinde üreyen kandida türleri örneğin gönderildiği bölüme göre değerlendirildiğinde, anesteziyoloji yoğun bakım, çocuk yoğun bakım ve nöroloji yoğun bakım, çocuk sağlığı kliniği, yeni doğan yoğun bakım, organ transplantasyon ünitesi, çocuk onkoloji ünitelerinde en sık üreyen maya türü *C. parapsilosis* olurken; dahiliye servisi ve dahiliye yoğun bakımda *C. albicans*, genel cerrahi ünitesinde *C. glabrata* olarak göze çarpmaktadır (Tablo 2).

Kan kültürlerinden izole edilen kandida kö-

Tablo 1: Kan kültürlerinde izole edilen Candida türlerinin dağılımı

İzole edilen tür	N	%
<i>C.parapsilosis</i>	160	% 59.7
<i>C.albicans</i>	53	% 19.8
<i>C.tropicalis</i>	22	% 8.2
<i>C.glabrata</i>	19	% 7.1
<i>C.krusei</i>	5	% 1.9
<i>C.kefyr</i>	2	% 0.7
<i>C.guillermonti</i>	2	%0.7
<i>C.pelliculosa</i>	2	%0.7
<i>C.dubliensis</i>	1	%0.4
<i>C.famata</i>	1	%0.4
<i>C.lusitaniae</i>	1	%0.4

kenlerinde direnç oranları flusitozin için %0.7, amfoterisin B için %0.7, flukonazol için %7.1, itraconazol için %7.8, vorikanazol için %8.2 olarak tespit edilmiştir.

Kan kültürlerinde soyutlanan candida türlerine göre direnç oranları Tablo 3'de görülmektedir.

Kan kültürlerinde soyutlanan candida türlerinin üretildikleri bölüme göre direnç oranları Tablo 4'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Günümüzde, hospitalize hastaların yaşlarının artışı, hospitalize olgularda eşlik eden kronik akciğer hastalıkları, renal hastalıklar, lösemi, lenfoma ve gastrointestinal malignansiler gibi yandaş hastalıkların sıklığının artışı gibi faktörler nedeniyle candida enfeksiyonu görülme sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde antifungal tedavi daha erken başlanmasına rağmen, candida enfeksiyonlarında mortalite oranları hala yüksek seyretmektedir⁷.

Farklı bölgelerde ve hastanelerde yapılan ça-

lışmalarda kan kültürlerinden soyutlanan candida türleri ve antifungal direnç paternleri yıllara, hastanelere ve değişik çalışma periyodlarına göre değişiklikler göstermektedir^{1,6,7}.

Türkiye'nin batısında yer alan üçüncü basamak bir hastane olan hastanemizde, 3 yıllık dönem içinde kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılığının belirlenmesi amaçlanan çalışmamızda; istemi yapılan 23813 kan kültürünün 268 (%1.12)'inde maya mantarı izole edilmiştir. Kan kültürlerinden en sık izole edilen maya türünün C.parapsilosis olduğu belirlenmiştir.

Atina'da üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda 30 yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada, candidemi olgularında en fazla soyutlanan candida türlerinin C.albicans (%47), C.glabrata (%29), C.parapsilosis (%12) ve C.tropicalis (%6) olduğu, flukonazol öncesi dönem ile ekimokandin öncesi dönem karşılaştırıldığında, C. albicans soyutlanma sıklığının azaldığı, C. glabrata sıklığının arttığı, C.parapsilosis sıklığında ise değişiklik olmadığı belirtilmiştir⁸. İs-

Tablo 2: Kan örneklerinin gönderildiği klinik bölüm ve soyutlanan candida türlerinin dağılımı

	<i>C.albicans</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.Parapsilosis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.kefyr</i>	<i>C.gullermond</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.pelliculosa</i>
Anestezi YB	18 (%25.4)	6 (%8.5)	39 (%54.9)	7 (%9.9)	1 (%1.4)	----	----	-----
Pediyatri YB	5 (%15.6)	----	25 (%78.1)	----	----	1 (%3.1)	----	-----
Nöroloji YB	4 (%9.1)	1 (%2.3)	37 (%84.1)	-----	----	----	----	2 (%4.5)
Pediyatri	4(%10)	8 (%20)	24 (%60)	----	----	----	2 (%5)	-----
Dahiliye YB	7 (%30.4)	2 (%8.7)	6 (%26.1)	7 (%30.4)	----	----	1(%4.3)	-----
Yenidoğan YB	6 (%40)	---	8 (%53)	----	1 (%6.7)	---	---	---
Organ Trans	1 (%8.3)	-----	11 (%91.7)	----	-----	-----	-----	-----
Genel Cerrahi	3 (%25.0)	2 (%16.7)	2 (%16.7)	4 (%33.3)	----	-----	1(%8.3)	-----
Dahiliye	3 (%33.3)	2 (%22.2)	2 (%22.2)	1 (%11.1)	----	1 (%11.1)	-----	-----
Pediyatrik onkoloji	---	---	3 (%100)	---	---	---	---	---
Hematoloji	---	---	1 (%50)	---	----	-----	1 (%50)	---
Koroner YB	1 (%100)	----	----	----	----	----	----	----
Erişkin Acil	---	----	1 (%100)	---	----	----	----	----
Nöroşirürji YB	1 (%100)	----	----	----	----	----	----	----
Üroloji	-----	1 (%100)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
KDC YB	---	---	1 (%100)	---	---	---	---	---

panya'da 2002-2003 yıllarında candidemi olgularını değerlendiren bir çalışmada candida izolatlarının sıklık sırası C.albicans (%51), C. parapsilosis (%23), C.tropicalis (%10), C.glabrata (%8), C.krusei (%4), ve diğer türler (%3) olarak bildirilmiştir⁹. Kuveyt'te yapılan ve 10 yıllık dönem içinde candidemilerden sorumlu türlerin dağılımını inceleyen diğer bir çalışmada da C.albicans (%39.5) en sık soyutlanan tür olarak belirlenirken, örneklerin %30.6'sında C.parapsilosis, %12.4'ünde C.tropicalis, %5.6'ında C.glabrata ve %1.6'sında C.krusei'nin izole edildiği bildirilmiştir¹⁰. Brezilya'da 1998-2007 yılları arasında candidemi olgularını inceleyen bir çalışmada tür dağılımı C.albicans (%44), C.parapsilosis (%37), C.tropicalis (%13), C.glabrata (%5) ve C.krusei (%1), olarak belirlenmiştir¹¹. 2004-2008 yılları arasında ABD'de yapılan bir çalışmada 3648 olguda candidemiden sorumlu organizma C.albicans (42.1%), C.glabrata (26.7%), C. parapsilosis (15.9%), C. tropicalis (8.7%), ve C.krusei (3.4%) olarak bildirmiştir¹². İsveç'te 2005-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada candidemiye neden olan candida izolatları incelenmiş ve olgularda C.albicans (61%), C.glabrata (20%) ve C.parapsilosis (9%)'e rastlandığı bildirilmiştir (13). 2008-2010 yılları arasında İtalya'da 3. basamak bir hastanede candidemi gelişen olgularda yapılan bir çalışmada ise izole edilen candida türü C.albicans

(%50), C.parapsilosis (%28.4), C.glabrata (%9.5), C.tropicalis (%6.6) ve C.krusei (%2.6) olarak belirlenmiştir¹⁴. 2009 yılında Kuzey Hindistan'da 3. basamak bir hastanede candidemiler üzerine yapılan diğer çalışmada da, en sık soyutlanan candida türü C.tropicalis (40.8%) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada C.tropicalis'i, C. albicans (29.6%), C. glabrata (18.5%) ve diğer candida türleri (11.1%) takip etmiştir¹⁵. Çin'de 3. basamak bir hastanede 2009-2011 yılları arasında candidemi olgularının analiz edildiği farklı bir çalışmada en çok izole edilen candida türleri C. tropicalis (28.6%), C. albicans (23.3%) ve C. parapsilosis (19.5%) olarak bildirilmiştir (16). Ülkemizde 2004 yılında Gaziantep'te yapılan bir çalışmada 1 yıllık kan örneklerinin %30.7'sinde C. albicans, ikinci sıklıkla (%19) C. parapsilosis izole edildiği vurgulanmıştır¹⁷. 2005 yılında Malatya'da yapılan başka bir çalışmada 1 yıllık süre içerisinde kan kültüründe üreyen candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının incelendiğinde ise en sık soyutlanan candida türü C.albicans olurken, bunu C.parapsilosis'in takip ettiği belirtilmiştir¹⁸. Aydın 'da yapılan ve 2003-2010 arasında 7 yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin dağılımını inceleyen bir çalışmada izole edilen candidaların %49'unu C. albicans'ın oluşturduğu belirtilmiştir. C.albicans'ı sırasıyla C.parapsilosis (23%), C. tropicalis

Tablo 2: Candida türüne göre antifungal direnç oranları

	flusitozin	Amfoterisin B	flukonazol	vorikonazol	itrakonazol
<i>C.albicans</i> <i>S/ODD/D</i>	53(%100)/0/0	52(%98.1)/0/1(%1.9)	50(%94.3)/1(%1.9)/2(%3.8)	45(%84.9)/2(%3.8)/6(%11.3)	48(%90.6)/0/5(%9.4)
<i>C.tropicalis</i> <i>S/ODD/D</i>	21(%95.5)/0/1(%4.5)	22(%100)/0/0	12(%54.5)/1(%4.5)/9(%40)	8(%36.4)/1(%4.5)/13(%59.1)	12(%54.5)/0/10(%45.5)
<i>C.parapsilosis</i> <i>S/ODD/D</i>	160(%100)/0/0	159(%99.4)/1(%0.6)/0	140(%87.5)/12(%7.5)/8(%5)	152(%95)/7(%4.4)/1(%0.6)	150(%93.8)/4(%2.5)/6(%3.8)
<i>C.glabrata</i> <i>S/ODD/D</i>	19(%100)/0/0	19(%100)/0/0	18(%94.7)/1(%5.3)/0	13(%68.4)/5(%26.3)/1(%5.3)	19(%100)/0/0
<i>C.kefyr</i> <i>S/ODD/D</i>	1(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0
<i>C.guilliermondii</i> <i>S/ODD/D</i>	2(%100)/0/0	1(%50)/0/1(%50)	2(%100)/0/0	0/2(%100)/0	2(%100)/0/0
<i>C.krusei</i> <i>S/ODD/D</i>	1(%20)/4(%80)/0	5(%100)/0/0	1(%20)/4(%80)/0	1(%20)/3(%60)/1(%20)	5(%100)/0/0
<i>C.pelliculosa</i> <i>S/ODD/D</i>	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	1(%50)/1(%50)/0	2(%100)/0/0
<i>C.dubliensis</i> <i>S/ODD/D</i>	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
<i>C.famata</i> <i>S/ODD/D</i>	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
<i>C.lusitanae</i> <i>S/ODD/D</i>	0/0/1(%100)	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0

(14%), *C. glabrata* (12%), *C. guilliermondii* ve *C. krusei*'nin takip ettiği bildirilmiştir¹⁹.

Tüm bu çalışmalarda kan kültürlerinden *C. albicans* en yüksek sıklıkla üretilirken, farklı ülkelerde ve farklı hastanelerde kan kültürlerinde üretilen candida türleri değişiklik göstermektedir.

Ülkemizde yapılan ve 2003-2005 yılları arasında Mersin'de üçüncü basamak bir hastanede, kan örneklerden soyutlanan *Candida* türlerinin dağılımını inceleyen bir diğer çalışmada da, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde *C. parapsilosis* kan kültürlerinde en çok soyutlanan candida türü olarak belirtilmiştir. Çalışmada yıllara göre soyutlanan candida izolatlarının sıklığındaki değişiklikler değerlendirildiğinde, en fazla artışın *C. parapsilosis* izolatlarında olduğu bildirilirken, *C. albicans* ve *C. glabrata* izolatlarında artış sıklığının benzer olduğu, *C. tropicalis* sıklığında azalma olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada özellikle yoğun bakım ünitesinde non-*albicans* izolatların sıklığında artış gözlemlendiği bildirilmiştir²⁰.

Çalışmamızda da diğer çalışmalardan farklı olarak Türkiye'nin batısında, 3. Basamak bir sağlık kuruluşunda, 2010- 2013 yılları arasındaki kapsayan 3 yıllık candidemi olgularında en sık soyutlanan candida izolatları *C. parapsilosis* (%59.8), *C. albicans* (%19), *C. tropicalis* (%8.4), *C. glabrata* (%6.1), *C. krusei* (%2.2) ve *C. kefyr* (%0.6) olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda 1. sırada izole edilen, *C. parapsilosis* 'e bağlı candidemiler daha çok deri ve mukoza kaynaklı olup; bu tür, kateter ve implantlarda biyofilm oluşturma ve hastane ortamında kalıcılığı yanında bebek ve yenidoğan infeksiyonlarıyla bilinmektedir. Bir ünite de kan kültüründen *C. parapsilosis* üremesi infeksiyon kontrolünün eksikliği açısından bir gösterge olarak kabul edilmekte olup bu durum kateter bakımında bozukluk, infeksiyon kontrol önlemlerinde yetersizlik ve immun yetersizliği olmayan hastalarda dışarıdan bulaşın varlığını belirtmektedir. Bu mayaya bağlı infeksiyonlar el hijyeni, kateter konulması ve bakımında dikkatli olunması ile kontrol altına alınabilir. Çalışmamızda anestezi, pediatri, nöroloji, yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde, pediatri servisinde ve organ nakli servisinde

sıklıkla üretilen candida türü *C. parapsilosis* olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 2. sırada izole edilen *C. albicans* daha çok endojen kaynaklı olup kan dolaşımına ulaşmaları başlıca gastrointestinal kanal mukozasından, damar içi kataterler yoluyla, pyelonefrit gibi lokalize infeksiyon kaynağından olmaktadır. Hem yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda hem de nütropenik hastalarda candidaların kan dolaşımına en fazla geçiş yolunun gastrointestinal kanaldan penetrasyonla olduğu kabul edilmektedir. Çalışmamızda dahiliye yoğun bakım ile dahiliye servislerinde en sık candidemi etkeni olarak *C. albicans* izole edilmiştir. 3. sırada yer alan *C. tropicalis* candidemileri ise daha çok nütropenisi ve mukoziti olan, özellikle flukonazol profilaksisi almamış olan hastalarda görüldüğü belirtilmektedir²¹.

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen candidalarda direnç oranları flusitozin için %0.7, amfoterisin B için %0.7, flukonazol için %7.1, itraconazol için %7.8, vorikonazol için %8.2 olarak tespit edilmiştir. Vorikonazol direncinin diğer antifungallere göre daha yüksek olduğu, flukonazol, itraconazol için %5'e yakın direnç oranı bulunduğu, en düşük direnç oranının ise flusitozin ve amfoterisin B'ye karşı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda yalnızca 1 *C. tropicalis* türünde flusitozin direnci saptanmış olup diğer türlerde flusitozin direnci saptanmamıştır. Amfoterisin B direnci ise *C. albicans* da 1 türde dirençli, *C. parapsilosis*'de 1 türde orta duyarlı saptanmıştır. İzole edilen *C. tropicalis*'lerin %40'ında flukonazol direnci, %60'ında vorikonazol direnci, %45 inde itraconazol direnci saptandı. *C. tropicalis*'lerde genel olarak azol grubuna karşı diğer candida kökenleriyle karşılaştırıldığında yüksek direnç gözlenmiştir. *C. parapsilosis* türlerinde ise genel olarak tüm antifungallere karşı yüksek duyarlılık gözlenmiştir.

İspanyada 2002-2003 yıllarında candidemi olgularını değerlendiren bir çalışmada izolatların %7'sinde flukonazol direnci belirlenmiştir⁹.

Ülkemizde 2004 yılında Gaziantep'te yapılan bir çalışmada 1 yıllık kan örneklerinin antifungal duyarlılık testi sonucunda *C. albicans*'ın flusitozine duyarlılık oranının %100 olarak bulunduğunu, bütün türler ele alındığında candida

Tablo 4: Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin üretildikleri bölüme göre antifungal direnç oranları

a) Anestezi Yoğun bakım ünitesinde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.tropicalis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.glabrata</i> S/ODD/D	<i>C.kefyr</i> S/ODD/D
flusitozin	18(%100)/0/0	5(%83.7)/0/1(%16.7)	39(%100)/0/0	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Amfoterisin B	18(%100)/0/0	6(%100)/0/0	38(%97.4)/1(%2.6)/0	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0
flukonazol	17(%94.4)/0/1(%5.6)	4(%66.7)/1(%16.7)/1(%16.7)	31(%79.5)/4(%10.3)/4(%10.3)	6(%87.5)/1(%14.3)/0	1(%100)/0/0
vorikonazol	15(%83.4)/1(%5.6)/2(%11)	3(%50.3)/1(%16.7)/3(%33.3)	36(%92.3)/2(%5.1)/1(%2.6)	3(%43)/4(%57)/0	1(%100)/0/0
itakonazol	17(%94.4)/0/1(%5.6)	4(%66.7)/0/2(%33.3)	34(%87.2)/1(%2.6)/4(%10.3)	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0

b) Pediatri Yoğun bakım ünitesinde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.guillermonti</i> S/ODD/D	<i>C.dubliensis</i> S/ODD/D
Flusitozin	5(%100)/0/0	25(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Amfoterisin B	5(%100)/0/0	25(%100)/0/0	0/0/1(%100)	1(%100)/0/0
flukonazol	5(%100)/0/0	22(%88)/3(%12)/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
vorikonazol	5(%100)/0/0	22(%88)/3(%12)/0	0/1(%100)/0	1(%100)/0/0
itakonazol	4(%80)/0/1(%20)	23(%92)/0/2(%8)	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0

c) Dahiliye Yoğun bakım ünitesinde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.tropicalis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.glabrata</i> S/ODD/D	<i>C.krusei</i> S/ODD/D
flusitozin	7(%100)/0/0	2(%100)/0/0	6(%100)/0/0	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Amfoterisin B	7(%100)/0/0	2(%100)/0/0	6(%100)/0/0	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0
flukonazol	6(%87.5)/1(%14.3)/0	1(%50)/0/1(%50)	6(%100)/0/0	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0
vorikonazol	5(%71.4)/0/2(%28.6)	1(%50)/0/1(%50)	6(%100)/0/0	5(%72)/1(%14)/1(%14)	1(%100)/0/0
itakonazol	6(%87.5)/0/1(%14.3)	1(%50)/0/1(%50)	6(%100)/0/0	7(%100)/0/0	1(%100)/0/0

d) Nöroloji Yoğun bakım ünitesinde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.tropicalis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.Pelliculosa</i> S/ODD/D
Flusitozin	4(%100)/0/0	1(%100)/0/0	37(%100)/0/0	2(%100)/0/0
Amfoterisin B	4(%100)/0/0	1(%100)/0/0	37(%100)/0/0	2(%100)/0/0
flukonazol	4(%100)/0/0	1(%100)/0/0	33(%89.2)/3(%8.1)/1(%2.7)	2(%100)/0/0
vorikonazol	4(%100)/0/0	0/0/1(%100)	35(%94.6)/2(%5.4)/0	1(%50)/1(%50)/0
itakonazol	4(%100)/0/0	1(%100)/0/0	36(%97.3)/1(%2.7)/0	2(%100)/0/0

e) Genel Cerrahi bölümünde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.tropicalis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.glabrata</i> S/ODD/D	<i>C.krusei</i> S/ODD/D
Flusitozin	3(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	4(%100)/0/0	0/1(%100)/0
Amfoterisin B	3(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	4(%100)/0/0	1(%100)/0/0
flukonazol	3(%100)/0/0	1(%50)/0/1(%50)	1(%50)/0/1(%50)	4(%100)/0/0	0/1(%100)/0
vorikonazol	3(%100)/0/0	1(%50)/0/1(%50)	2(%100)/0/0	4(%100)/0/0	0/1(%100)/0
itakonazol	3(%100)/0/0	0/0/2(%100)	2(%100)/0/0	4(%100)/0/0	1(%100)/0/0

f) Pediatri bölümünde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.tropicalis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.krusei</i> S/ODD/D	<i>C.famata</i> S/ODD/D	<i>C.lusitanae</i> S/ODD/D
Flusitozin	4(%100)/0/0	8(%100)/0/0	24(%100)/0/0	0/2(%100)/0	1(%100)/0/0	0/0/1(%100)
Amfoterisin B	4(%100)/0/0	8(%100)/0/0	24(%100)/0/0	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
flukonazol	4(%100)/0/0	4(%50)/0/4(%50)	23(%95.8)/0/1(%4.2)	0/2(%100)/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Vorikonazol	4(%100)/0/0	2(%25)/0/6(%75)	24(%100)/0/0	0/2(%100)/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
İtrakonazol	4(%100)/0/0	4(%50)/0/4(%50)	23(%95.8)/1(%4.2)/0	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0

Tablo 4: Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin ürettikleri bölüme göre antifungal direnç oranları

g) İç hastalıkları bölümünde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.tropicalis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.glabrata</i> S/ODD/D	<i>C.guilliermondi</i> S/ODD/D
Flusitozin	3(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Amfoterisin B	3(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
flukonazol	3(%100)/0/0	1(%50)/0/1(%50)	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Vorikonazol	3(%100)/0/0	1(%50)/0/1(%50)	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	0/1(%100)/0
İtrakonazol	3(%100)/0/0	2(%100)/0/0	2(%100)/0/0	1(%100)/0/0	1(%100)/0/0

h. Organ Transplantasyonu bölümünde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D
flusitozin	1(%100)/0/0	11(%100)/0/0
Amfoterisin B	1(%100)/0/0	11(%100)/0/0
flukonazol	1(%100)/0/0	11(%100)/0/0
vorikonazol	1(%100)/0/0	11(%100)/0/0
itrakonazol	1(%100)/0/0	11(%100)/0/0

i. Yeni Doğan bölümünde Kan kültürlerinde soyutlanan Candida türlerinin antifungal direnç oranları

	<i>C.albicans</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D	<i>C.Parapsilosis</i> S/ODD/D
flusitozin	6(%100)/0/0	8(%100)/0/0	1(%100)/0/0
Amfoterisin B	5(%83.3)/0/1(%16.7)	8(%100)/0/0	1(%100)/0/0
flukonazol	6(%100)/0/0	8(%100)/0/0	1(%100)/0/0
vorikonazol	5(%83.3)/0/1(%16.7)	8(%100)/0/0	1(%100)/0/0
itrakonazol	5(%83.3)/0/1(%16.7)	8(%100)/0/0	1(%100)/0/0

türlerinin en duyarlı olduğu antifungalin Amfoterisin B (%97,6) olduğu vurgulanmıştır¹⁷.

Kuveyt'te yapılan bir çalışmada 10 yıllık dönem içinde kan kültürlerinde tüm *C. albicans*, *C.tropicalis* ve *C. glabrata* izolatlarının amfoterisin B'ye duyarlı olduğunu, *C. parapsilosis* izolatlarının %2'sinin ise amfoterisin B'ye dirençli olduğunu belirlemişlerdir. Flukonazol direnci *C. albicans*'da %3.8, *C. glabrata*'da %5.8, *C. krusei* türlerinde ise %40 oranında belirlenmiştir. 5-flusitozin direnci *C.albicans*'da %0.8, *C.tropicalis*'te %9.3, *C.parapsilosis*'te %1.6 oranında belirlenirken, *C.krusei* izolatlarında %100 olarak belirlenmiştir. *C.albicans*, *C. tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata* ve *C.krusei*'nin tüm izolatları vorikonazol'e duyarlı olarak belirlenmiştir (10).2005 yılında Malatya'da yapılan ve 1 yıllık süre içerisinde kan kültüründe üreyen candida türlerinin antifungal duyarlılıklarının incelendiği bir diğer

çalışmada candida izolatlarına karşı en iyi aktiviteyi amfoterisin B 'de belirlemişlerdir. Tüm izolatlarda flukonazol duyarlılığı %96, itrakonazol duyarlılığı %69 olarak bulunmuştur¹⁸.

Brezilya'da bir araştırma hastanesinde 2006 yılında yapılan bir diğer çalışmada tüm suşların amfoterisin B'ye duyarlı olduğu; vorikonazol, flukonazol ve kaspofungine duyarlılığın %97'nin üzerinde olduğu, itrakonazol duyarlılık oranının ise %81 olarak belirlendiği vurgulanmıştır²².

İsveç'te 2005-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada candida izolatlarının antifungal direnç paterni değerlendirildiğinde flukonazole direnç oranı *C.albicans*'da %1'den az iken, non albicanslar da bu oranın %6-29 arasında değiştiği bildirilmiştir. Çalışmacılar *C.glabrata* ve *C.krusei* hariç vorikonazole direncin nadir olduğunu belirtmişlerdir. Amfoterisin B'ye sadece 3 izolatın, kaspofungine ise sadece 1

izolatın direnç gösterdiğini vurgulamışlardır¹³. 2009 yılında kuzey Hindistan'da 3. Basamak bir hastanede candidemiler üzerine yapılan diğer çalışmada da, antifungal direnç oranları da diğer çalışmalardan bir hayli yüksektir ve amfoterisin B direnç oranı %18.5 olarak belirtilirken, flukonazole karşı direncin %77.8 oranında olduğu bildirilmiştir¹⁵. Yine 2013 yılında yayınlanan ve Çinde 3. Basamak bir hastanede 2009-2011 yılları arasında candidemi olgularının analiz edildiği bir çalışmada antifungal duyarlılık sırasıyla vorikonazol (97.8%), itrakonazol (69.5%), flukonazol (46.1%) ve ketokonazol (38.9%) olarak bildirilmiştir¹⁶.

Sonuç olarak, kan kültürlerinden izole edilen candida türlerinin sıklık dağılımları ülkelere, ülkelere içinde bölgelerden bölgelere ve hastanelere göre değişiklik göstermektedir. Candida izolatlarında antifungal direnç oranları da çalışmalar arasında değişiklikler göstermekte ve giderek artmaktadır. Hastanelerin servis ve klinik örneklerle göre izole edilen candida türlerini ve antifungal duyarlılık paternlerini belirlemesi, tedaviye yön verilmesi açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ece G, Samlioglu P, Akkoclu G, Atalay S, Kose S. The evaluation of the distribution of yeast like fungi 'Candida Species' at a tertiary care center in western Turkey. *Int J Med Sci.* 2012;9(7):617-20.
2. Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF. The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(31-32):533-40.
3. Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombhar S. Epidemiology of Candida blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(9):670-5.
4. Giri S, Kindo AJ, Kalyani J. Candidemia in intensive care unit patients: A one year study from a tertiary care center in South India. *J Postgrad Med.* 2013;59(3):190-5.
5. Dimopoulos G, Antonopoulou A, Armaganidis A, Vincent JL. How to select an antifungal agent in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013 Oct;28(5):717-27.
6. Dzierzanowska-Fangrat K, Romanowska E, Gry-niewicz-Kwiatkowska O, et al. Candidaemia in a Polish tertiary paediatric hospital, 2000 to 2010. *Mycoses.* 2013. doi: 10.1111/myc.12107. [Epub ahead of print]
7. Chen PY, Chuang YC, Wang JT, et al. Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients with candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012 Oct 10. doi: pii: S1684-1182(12)00186-7. 10.1016/j.jmii.2012.08.025. [Epub ahead of print]
8. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. Candida albicans Versus Non-Albicans Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infections: Differences in Risk Factors and Outcome. *Anesth Analg.* 2008;106(2):523-9.
9. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1829-35.
10. 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(Pt2):255-259.
11. Bonfietti LX, Szeszs MW, Chang MR, et al. Ten-year study of species distribution and antifungal susceptibilities of Candida bloodstream isolates at a Brazilian tertiary hospital. *Mycopathologia.* 2012;174(5-6):389-96.
12. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74(4):323-31.
13. Ericsson J, Chrysanthou E, Klingspor L, et al. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(4):E218-21.
14. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mus-sap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011;6(9):e24198.
15. Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombhar S. Epidemiology of Candida blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. *J Infect Dev Ctries.* 2013;7(9):670-5.
16. Ma CF, Li FQ, Shi LN, et al. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2013;13:337.
17. Koçoğlu E, Bayram A, Balci I. Klinik örneklerden izole edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi.* 2005;12(3):195-200.
18. Kuzucu C, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2007;29(2):115-119.
19. Gültekin B, Eyigor M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi Yıllık Dönemde Kan Kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM Dergisi.* 2010;24(4):202-208.
20. Otag F, Aslan G, Sen S. Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi.* 2005;19(4):435-443.
21. Willke A. Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli ne yapılmalı. *İnfeksiyon Dergisi.* 2007;21(Ek):117-122.
22. Motta AL, Almeida GM, Almeida Júnior JN, Burattini MN, Rossi F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(5):441-8.