



Özgün Araştırma / Original Article

Kan Kültürlerinde Üretilen Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Candida Epidemiyolojisi ve Antifungal Direnç Değişiminin İncelenmesi, 2015-2019

Kamuran Şanlı¹, Selen Z. Mart Kömürcü², Ayça Sultan Şahin³

1 Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Merkez laboratuvarı Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, İstanbul, Türkiye

2 Kanuni Sultan Süleyman EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, İstanbul, Türkiye

3 Kanuni Sultan Süleyman EAH Anestezi ve Reanimasyon Yoğun bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş: 15.04.2021; Revizyon: 06.09.2021; Kabul Tarihi: 22.09.2021

Öz

Amaç: Araştırmanın amacı, 2015-2019 yılları arasında, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında Candida enfeksiyonlarının görülme sıklığının, antifungal direncinin ve 5 yıl içindeki antifungal direnç değişiminin değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Kan kültürlerinden izole edilen 402 candida izolatının retrospektif olarak incelendiği araştırma Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Mikroorganizmaların tanımlanmasından sonra Candida tespit edilen izolatların, antifungal duyarlılık kartları kullanılarak, amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol, flusitozin mikafungin ve vorikonazole karşı duyarlılıkları araştırıldı. Sonuçlar, Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmada, en sık rastlanan üç candida suşu C. albicans (%39,3), C. parapsilosis (%31,3) ve C. tropicalis (%10,2) idi. Yıllara göre antifungal direnç oranları değerlendirildiğinde, beş yıl için antifungal direnç gelişme sıklığı en fazla flukonazolde idi. En sık duyarlılık gösterilen antifungal ise yıllara göre değişkenlik gösterdi. Beş yıl genelinde en yüksek oranda duyarlılık gösterilen antifungal kaspofungin, en yüksek oranda direnç geliştirilen antifungal ise flukonazoldü. Beş yıllık zaman diliminde amfoterisin-B (p=0,651), kaspofungin (p=0,579), flukonazol (p=0,344), flusitozin (p=0,356), mikafungin (p=0,402) ve vorikonazole (p=0,384) gelişen direncin istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediği bulundu. C. albicans'ın flukonazol (%1,9), mikafungin (%0,6) ve vorikonazol'e (%3,8) karşı direnç gösterdiği saptandı. C. parapsilosis'in flusitozin dışındaki tüm antifungallere değişen oranlarda direnç gösterdiği bulundu. C. glabrata'nın kaspofungin (%3,6), flukonazol (%7,1) ve vorikonazole (%7,7), C. tropicalis'in flukonazol (%4,9), mikafungin (%4,9) ve vorikonazole (%2,6) karşı direnç gösterdiği saptandı.

Sonuçlar: YBÜ'de karşılaşılan Candideminin en sık nedenleri C.albicans iken, nonalbicans türlerinin toplamı C. albicans' dan fazla idi. Antifungaller içinde en fazla direnç flukonazol iken, beş yıllık zaman dilimi sonrası antifungal direnç oranları anlamlı değişim göstermediği görüldü. Ampirik tedavide sık kullanılan flukonazol direncindeki artış ise antifungal duyarlılık testlerinin önemini ortaya koymaktadır. Yoğun bakım ünitesindeki hastaların kandidemi nedenleri ve antifungal direnç oranlarının zaman içindeki seyrini araştıran daha kapsamlı prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Candida; Kandidiyazis; Antifungal Ajanlar; İlaç Direnci; Yoğun Bakım Ünitesi

DOI: 10.5798/dicletip.1037792

Yazışma Adresi / Correspondence: Kamuran Şanlı, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Merkez laboratuvarı, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı İstanbul, Türkiye e-mail: kamuran@gmail.com

Investigation of Candida Epidemiology and Antifungal Resistance Change in Intensive Care Unit Patients Produced in Blood Cultures, 2015-2019

Abstract

Objective: The aim of the study was to evaluate the prevalence of candida infections, antifungal resistance and antifungal resistance change trend in intensive care unit (ICU) patients between 2015 and 2019.

Methods: The study, in which 402 candida isolates isolated from blood cultures were examined retrospectively, was conducted between January 2015 and December 2019 at Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital. After identification of microorganisms, susceptibility of isolates detected in candida to amphotericin B, caspofungin, fluconazole, flucytosine micafungin and voriconazole were investigated using antifungal susceptibility cards. The results were evaluated according to the threshold values for antifungal agents set in the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.

Results: In the study, the three most common candida strains were *C. albicans* (39,3%), *C. parapsilosis* (31,3%) and *C. tropicalis* (10,2%). When the antifungal resistance rates were evaluated by years, the frequency of developing antifungal resistance for 5 years was the highest in fluconazole. The most frequently sensitive antifungal varied over the years. Caspofungin was the antifungal with the highest sensitivity for 5 years, and the antifungal with the highest rate of resistance was fluconazole. The statistical analysis of resistance to amphotericin-B ($p = 0,651$), caspofungin ($p = 0,579$), fluconazole ($p = 0,344$), flucytosine ($p = 0,356$), micafungin ($p = 0,402$) and voriconazole ($p = 0,384$) over a five-year period. It was found that there was no significant change. It was determined that *C. albicans* was resistant to fluconazole (1,9%), micafungin (0,6%) and voriconazole (3,8%). It was found that *C. parapsilosis* was resistant to all antifungals except flucytosine to varying degrees. *C. glabrata* was found to be resistant to caspofungin (3,6%), fluconazole (7,1%) and voriconazole (7,7%), *C. tropicalis* fluconazole (4,9%), micafungin (4,9%) and voriconazole (2,6%).

Conclusions: The most common causes of candidemia in the ICU are non-albicans Candida species. Antifungal resistance rates did not change significantly in the five-year period. More comprehensive prospective studies are needed to investigate the causes of candidemia and antifungal resistance rates in intensive care unit patients over time.

Keywords: Candida; Candidiasis; Antifungal Agents; Drug Resistance; Intensive Care Units.

GİRİŞ

Candida enfeksiyonları, hastanede yatan hastalar arasında en yaygın invaziv mantar enfeksiyonlarıdır¹. Son yıllarda, Candida enfeksiyonlarının sıklığı, transplant alıcısı hastalar, kanser hastaları ve immünosüpresif tedavi alan, invaziv tıbbi girişimler uygulanan diğer hastalar gibi risk altındaki popülasyonun artmasına paralel olarak artmıştır². *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei*'nin tüm candida enfeksiyonlarının büyük çoğunluğunu (yaklaşık %92-95) oluşturduğu bildirilmektedir³.

Yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalar, invazif mantar enfeksiyonları açısından çok yüksek risk altındadır. İnvazif Candida enfeksiyonları, %35-67 arasında değişen mortaliteye neden olarak YBÜ hastalarında giderek daha da önemli bir tehdit olmaya devam etmektedir⁴. Bu enfeksiyonlarda antifungal

tedaviye erken başlanması, prognozun iyileştirilmesi açısından çok önemlidir. Tıp alanındaki ilerlemeler, neoplastik hastalıkların daha iyi kontrolüne izin vermekte ve immünosüpresif hastaların hayatta kalma süresini uzatmaktadır. Bununla birlikte, bu sürekli ilerleme, hem terapötik hem de profilaktik amaçla antifungal ajanların kullanımını arttırmaktadır⁵. Profilaktik veya ampirik tedavi için antifungal ajanların artan uygulaması, fungemi epidemiyolojisinde bir değişikliğe ve antifungal ilaçlara duyarlılığı veya direnci azalmış mantar patojenlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur⁶. Candida türleri arasında antifungal ajanlara karşı direncin artması sonucu mantar enfeksiyonlarının tedavisi giderek daha sorunlu hale gelmektedir⁷. Antifungal ajanların mevcudiyetine rağmen, mikoz insidansı, yüksek ölüm oranları ve tedavinin karmaşıklığı çoğunlukla antifungal tedaviye direncin ortaya çıkmasına bağlanabilir⁸. Herhangi bir ilaç

sınıfına karşı ilaç direncinin ortaya çıkması, tedavi seçeneklerini azaltarak tedaviyi ciddi şekilde sınırlandırmaktadır. Çoklu ilaç direnci, tedavi seçeneklerini tamamen ortadan kaldırabilir ve bu da prognoz üzerinde olumsuz bir etki oluşturmaktadır⁹.

Antimikrobiyal direnç sorunu, mantarlarda dahil olmak üzere giderek yaygınlaşmaktadır. Mantarlarda da gözlenen direnç artışına rağmen, antimikrobiyal direnç gelişimi ile ilgili araştırmaların çoğunluğu çoklu ilaca dirençli bakteriler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Antifungal ilaçlara direnç geliştiğinde, invaziv mantar enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranları genellikle %50 veya daha yüksektir. Bu nedenle antifungal direnç gelişimi ve mevcut tedavi seçenekleri konusunda daha yeni bilgilere ihtiyacımız vardır¹⁰.

Araştırmanın amacı, 2015-2019 yılları arasında, YBÜ hastalarında Candida enfeksiyonlarının görülme sıklığının, antifungal direncin ve 5 yıl içindeki antifungal direnç değişiminin değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Bu retrospektif tanımlayıcı araştırma, Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nde gerçekleştirildi.

Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için etik kurul onayı SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH'den alındı (sayı: 2020.07.135 Konu No: KAEW2020.07.135).

Araştırma kapsamında, kan kültürlerinden izole edilen 402 candida suşu incelendi. Aynı hastadan izole edilen, tekrarlayan suşlar çalışma grubuna dahil edilmedi. Laboratuvarımıza gönderilen, erişkinler için BACTEC Plus aerobik besiyeri şişelerindeki kan kültürleri, BACTEC-FX otomatik kan kültürü (Becton Dickinson, ABD) cihazında inkübe edildi. Besiyerleri beş gün süreyle takip edildi ve

bu süre içerisinde pozitif üreme sinyali veren şişelerden %5 koyun kanlı agar, Eosin-Methylene Blue ve Saburau Dextroz Agar besiyerlerine pasajlar yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasında, konvansiyonel yöntemlerden besiyerinde koloni morfolojisi, Gram boyama ile maya tespit edilen koloniler ayrıca identifikasyon testleri PHOENIX M50 (BD USA) tam otomatize cihazı ile kontrol edildi. VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) sistemi ile antifungal duyarlılık kartları (AST-YST01) kullanılarak, amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol, flusitozin mikafungin ve vorikonazole karşı duyarlılık durumları araştırıldı. Sonuçlar, Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirildi. Candida izolatlarının amfoterisin B ve flusitozine karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde CLSI M27-S3'te belirtilen sınır değerler kullanılırken; kaspofungin, flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılığın belirlenmesinde CLSI M27-S4'te belirtilen türe özgü sınır değerler kullanıldı¹¹.

Araştırma sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS İstatistik Paket Programı'nda (Versiyon 15.0) değerlendirildi. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı ve yüzde kullanıldı. Antifungal direnç oranlarının 5 yıllık süre içindeki karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri p≤0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamında 402 candida suşu değerlendirilmiş olup, en sık rastlanan üç suş C. albicans (%39,3), C. parapsilosis (%31,3) ve C. tropicalis (%10,2) idi. Beş yılda da en sık rastlanan iki suş C. albicans ve C. parapsilosis olarak bulundu. Üçüncü en sık rastlanan suş, 2015 yılında C. glabrata iken diğer yıllarda C. tropicalis olarak saptandı (Tablo I).

Tablo I: Candida türlerinin yıllara göre dağılımı

	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)	Total n (%)
<i>C. albicans</i>	27 (50,0)	24 (46,2)	50 (44,2)	29 (36,3)	28 (27,2)	158 (39,3)
<i>C. parapsilosis</i>	15 (27,8)	14 (26,9)	29 (25,7)	31 (38,8)	37 (35,9)	126 (31,3)
<i>C. glabrata</i>	7 (13,0)	3 (5,8)	3 (2,7)	5 (6,3)	10 (9,7)	28 (7,0)
<i>C. tropicalis</i>	2 (3,7)	4 (7,7)	11 (9,7)	6 (7,5)	18 (17,5)	41 (10,2)
<i>C. krusei</i>	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,8)		4 (3,9)	8 (2,0)
<i>C. melibiosica</i>	1 (1,9)					1 (0,2)
<i>C. species</i>	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (0,9)			3 (0,7)
<i>C. efyr</i>		1 (1,9)	1 (0,9)	2 (2,5)	3 (2,9)	7 (1,7)
<i>C. pelliculosa</i>		1 (1,9)			1 (1,0)	6 (1,5)
<i>C. dubliniensis</i>		3 (5,8)	5 (4,4)	1 (1,3)	2 (1,9)	11 (2,7)
<i>C. guillivermend</i>			4 (3,5)	1 (1,3)		5 (1,2)
<i>C. intermedia</i>			1 (0,9)			1 (0,2)
<i>C. lusitaniae</i>			3 (2,7)			3 (0,7)
<i>C. norvegensis</i>			1 (0,9)			1 (0,2)
<i>C. sake</i>			2 (1,8)			2 (0,5)
<i>C. lipolytica</i>				1 (1,3)		1 (0,2)
Total	54 (100,0)	52 (100,0)	113 (100,0)	80 (100,0)	103 (100,0)	402 (100,0)

Yıllara göre antifungal direnç oranları değerlendirildiğinde beş yıl için de antifungal direnç gelişme sıklığı en fazla olan antifungal flukonazoldü. En sık duyarlılık gösterilen antifungal ise yıllara göre değişkenlik gösterdi.

Beş yıl genelinde en yüksek oranda duyarlılık gösterilen antifungal kaspofungin, en yüksek oranda direnç geliştirilen antifungal ise flukonazol olarak saptandı (Tablo II).

Tablo II: Candida suşlarında yıllara göre görülen antifungal direnç oranlarının dağılımı

		Amfoterisin B	Kaspofungin	Flukonazol	Flusitozin	Mikafungin	Vorikonazol
2015	S n (%)	51 (94,4)	52 (100,0)	43 (79,6)	53 (98,1)	53 (98,1)	50 (92,6)
	I n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	6 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,6)
	R n (%)	2 (3,7)	0 (0,0)	5 (9,3)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)
2016	S n (%)	48 (94,1)	48 (94,1)	46 (88,5)	50 (96,2)	47 (90,4)	46 (90,2)
	I n (%)	2 (3,9)	3 (5,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (3,8)	3 (5,8)
	R n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)	5 (9,6)	2 (3,8)	3 (5,8)	2 (3,8)
2017	S n (%)	112 (99,1)	112 (99,1)	93 (82,3)	110 (99,1)	112 (99,1)	100 (88,5)
	I n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,3)
	R n (%)	1 (0,9)	1 (0,9)	15 (13,3)	1 (0,9)	1 (0,9)	7 (6,2)
2018	S n (%)	74 (96,1)	77 (97,5)	67 (83,8)	78 (97,5)	76 (95,0)	73 (94,8)
	I n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (7,5)	1 (1,3)	2 (2,5)	2 (2,6)
	R n (%)	3 (3,9)	2 (2,5)	7 (8,8)	1 (1,3)	2 (2,5)	2 (2,6)
2019	S n (%)	100 (98,0)	97 (95,1)	69 (67,6)	95 (93,1)	98 (96,0)	89 (86,4)
	I n (%)	0 (0,0)	3 (2,9)	15 (14,7)	7 (6,9)	2 (2,0)	6 (5,8)
	R n (%)	2 (2,0)	2 (2,0)	18 (17,6)	0 (0,0)	2 (2,0)	8 (7,8)
Toplam	S n (%)	385 (97,0)	386 (97,2)	318 (79,3)	386 (96,7)	386 (96,3)	358 (90,0)
	I n (%)	3 (0,8)	6 (1,5)	33 (8,2)	10 (2,5)	6 (1,5)	20 (5,0)
	R n (%)	9 (2,3)	5 (1,3)	50 (12,5)	3 (0,8)	9 (2,2)	20 (5,0)

S:sensitive=duyarlı, I:intermediate=orta düzeyde, R:resistant=dirençli

Beş yıllık zaman diliminde amfoterisin-B (p=0.651), kaspofungin (p=0.579), flukonazol (p=0.344), flusitozin (p=0.356), mikafungin (p=0.402) ve vorikonazole (p=0.384) gelişen direncin istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediği bulundu (Tablo III).

Tablo III: Yıllara göre antifungal direnç oranlarının değişimi

	Yıllara göre antifungal direnç oranları						p
	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)	Total n (%)	
Amfoterisin B	2 (3,7)	2 (2,0)	1 (0,9)	3 (3,9)	2 (2,0)	9 (2,3)	0,651
Kaspofungin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (2,5)	2 (2,0)	5 (1,3)	0,579
Flukonazol	5 (9,3)	5 (9,6)	15 (13,3)	7 (8,8)	18 (17,6)	50 (12,5)	0,344
Flusitozin	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (0,9)	1 (1,3)	0 (0,0)	5 (1,2)	0,356
Mikafungin	1 (1,9)	3 (5,8)	1 (0,9)	2 (2,5)	2 (2,0)	9 (2,2)	0,407
Vorikonazol	1 (1,9)	2 (3,9)	7 (6,2)	2 (2,6)	8 (7,8)	20 (5,0)	0,384

Araştırmada incelenen 5 yıllık sürede *C. albicans*'ın flukonazol (%1,9), mikafungin (%0,6) ve vorikonazole (%3,8) karşı direnç gösterdiği saptandı. *C. parapsilosis*'in flusitozin dışındaki tüm antifungallere değişen oranlarda direnç gösterdiği bulundu. *C. glabrata*'nın kaspofungin (%3,6), flukonazol (%7,1) ve vorikonazole (%7,7), *C. tropicalis*in flukonazol (%4,9), mikafungin (%4,9) ve vorikonazole (%2,6) karşı, *C. krusei*'nin flukonazol (%87,5) ve flosiozine (%25,0) karşı direnç gösterdiği saptandı (Tablo IV).

Tablo IV: Candida suşlarında görülen antifungal direnç oranlarının dağılımı

	Amfoterisin B	Kaspofungin	Flukonazol	Flusitozin	Mikafungin	Vorikonazol
<i>C. Albicans</i>	S n (%)	156 (98,7)	155 (100,0)	152 (96,8)	156 (100,0)	154 (98,1)
	I n (%)	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,3)
	R n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
<i>C. Parapsilosis</i>	S n (%)	117 (93,6)	121 (97,6)	83 (65,9)	124 (98,4)	120 (95,2)
	I n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (7,9)	2 (1,6)	1 (0,8)
	R n (%)	8 (6,4)	3 (2,4)	33 (26,2)	0 (0,0)	5 (4,0)
<i>C. Glabrata</i>	S n (%)	28 (100,0)	24 (85,7)	8 (28,6)	28 (100,0)	28 (100,0)
	I n (%)	0 (0,0)	3 (10,7)	18 (64,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	R n (%)	0 (0,0)	1 (3,6)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>C. Tropicalis</i>	S n (%)	39 (97,5)	40 (97,6)	38 (92,7)	40 (97,6)	36 (87,8)
	I n (%)	1 (2,5)	1 (2,4)	1 (2,4)	1 (2,4)	3 (7,3)
	R n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,9)	0 (0,0)	2 (4,9)

S:sensitive=duyarlı, I:intermediate=orta düzeyde, R:resistant=dirençli

TARTIŞMA

Antifungal ajanlara direnç gelişimi, invaziv mikozlar için önemli ölçüde klinik başarısızlıklara neden olduğundan, klinisyenler için önemli bir endişe olmaya devam etmektedir¹². Bu araştırmada, beş yıllık zaman diliminde YBÜ kandidemilerinde tür dağılımı ve antifungal direnç oranını değerlendirdik.

Candida enfeksiyonlarında tür dağılımının zaman içinde değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Geçtiğimiz yıllarda, *C. albicans* tüm Candidemilerin yarısından fazlasının nedeni iken, artık albicans dışı Candida türlerine daha sık rastlanmaktadır³. Yakın zamanda yapılan çeşitli araştırmalarda, incelenen kandida türlerinin çoğunluğunun albicans dışı kandida türlerinden oluştuğu bildirilirken^{1,3,13,14}, *C. albicans* oranının,

albicans dışı Candidalardan daha yüksek bulunduğunu bildiren araştırmalar da vardır^{9,15,16}. Bu araştırmada, literatüre benzer şekilde albicans dışı Candida türlerinin (%60,7) C. albicans'tan (%39,3) daha sık görüldüğü saptandı.

Aldardeer ve arkadaşlarının araştırmasında, kandidemi vakalarında en sık izole edilen Candida türünün C. glabrata (%30) olarak bulunduğu ve bunu C. albicans'ın (%23) izlediği bildirilmiştir¹³. Daha önce yapılan iki araştırmaya göre, YBÜ kandidemilerinde en sık izole edilen türler sırasıyla, C. tropicalis, C. albicans, C. glabrata olarak rapor edilmiştir^{17,18}. Sasso ve ark. araştırmasında en sık izole edilen türlerin C. albicans (%55,8), C. glabrata (%14,1), C. tropicalis (%10) olarak bulunduğu bildirilmiştir⁷. Bizim araştırmamızda, beş yıllık zaman diliminde YBÜ'de kan kültürlerinde en sık üretilen Candida türünün C. albicans (%39,3), C. parapsilosis (%31,3) ve C. tropicalis (%10,2) olduğu bulundu. Çalışmamızda C. parapsilosis yükselen oranda olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde de yapılan araştırmalarda C. albicans'ın görülme sıklığı %65,6 ile %39,2, C. parapsilosis %11,3 ile %21,6, C. glabrata %8,8- %6,9, C. tropicalis %7,8 - %15,7 arasında olduğu bildirilmektedir^{19,20}. Yine Hazırolan ve ark. larının 187 değişik klinik örnekte C. glabrata %37,4 olarak en sık bulmasına rağmen yalnızca kan kültürlerinde C. albicans ve C. glabrata için %17,5, C. tropicalis ve C. parapsilosis için %25 sıklıkta bulmuşlardır²¹. Araştırmalar arasında tür dağılım farklılıkları, coğrafi bölgelere ve enfeksiyonun kaynak aldığı yere göre değişim göstermiş olabilir. Candida türleri çoğunlukla kendi florasından geliştiği düşünülür. Ancak Candida türlerinin eksojen bulaşıda söz konusu olabilir. Bu durumda çoğunlukla Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sağlık çalışanlarının elleri ve kontamine olmuş tıbbi aletler suçlanır.²² C. parapsilosis hiperalimantasyon sıvıları ve damar içi aletler ile bulaştığını ve yoğun bakım

hastalarında büyük sorun olarak karşımıza çıktığı bildirilmektedir²³.

Candida enfeksiyonları oldukça yüksek mortalite ile seyreder. Bununla birlikte, Candida türlerinin antifungal ajanlara duyarlılıkları da farklıdır. Kandidemi de uygun antifungal seçimi aşamasında etken olan Candidaların tür düzeyinde tanımlanmaları ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi önemlidir^{2,3}.

Polienler, azoller, ekinokandinler, nükleosit analogları ve allilaminler, enfeksiyonun tipine, yerine ve Candida türlerinin duyarlılığına bağlı olarak, Candida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır¹⁷. Gualco ve ark. araştırmasında, amfoterisin B'ye karşı C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis'te direnç saptanmadığı, C. glabrata'da ise %7,7 oranında direnç saptandığı bildirilmiştir²⁴. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Pelit ve arkadaşları izole ettikleri 121 suş içinde C. albicans ve C. keyfr de olmak üzere 4 (%3,4) suş için amfoterisin B'ye dirençli olarak tespit etmişler²⁵. Bizim araştırmamızda, amfoterisin B'ye karşı C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata'da direnç saptanmazken C. parapsilosis'te %6,4 oranında direnç gözlemlendi. Gualco ve ark. araştırmasında, C. albicans'ta flositozin direnci %1, C. tropicalis'te %11,4 olarak bildirilirken C. parapsilosis'te direnç görülmediği bildirilmiştir²⁴. Bu araştırmada C. albicans, C. tropicalis, C. glabrata ve C. parapsilosis'te flositozin direnci gözlenmedi.

Pahalı olmadıkları, sınırlı toksisite sergiledikleri ve kullanım kolaylığına sahip oldukları için Candida enfeksiyonlarında en sık reçete edilen antifungal ilaçlardan biri, triazol bir antifungal olan flukonazoldür^{26,27}. Vorikonazol, flukonazole göre daha fazla yan etki ve ilaç-ilaç etkileşimi ile ilişkili olmakla beraber, flukonazole dirençli bazı Candida türlerinde faydalı olduğundan tercih edilmektedir²⁸. Bununla birlikte, Candida türleri arasında azol antifungallere karşı doğal ve gelişmiş ilaç

direncinin olduğu belirtilmektedir²⁶. *Candida glabrata*'nın flukonazole duyarlılığı doğal olarak daha düşüktür ve diğer azollere karşı da çapraz direnç geliştirebilir. Otuz dört ülkenin verileri ile yapılan SENTRY araştırmasında, flukonazole karşı *C. albicans*'in %0,4, *C. tropicalis*'in %1,3, *C. parapsilosis*'in %2,1, *C. glabrata*'nın %8,8 oranında dirençli bulunduğu bildirilmiştir²⁹. YBÜ vakalarına ait on yıllık verinin değerlendirildiği bir araştırmaya göre vorikonazol direnci *C. tropicalis*'te %1,4, flukonazol direnci *C. albicans*'ta %0,2, *C. tropicalis*'te %2,4, *C. parapsilosis*'te %7,8 ve *C. glabrata*'da %57,4 olarak bildirilmiştir⁹. ARTEMIS DISK Küresel Antifungal Gözetim Çalışması'nın sonuçlarına göre, 10.5 yıllık bir zaman diliminde *C. albicans*'ta %1,4, *C. glabrata*'da %15,7, *C. tropicalis*'te %4,1, *C. parapsilosis*'te %3,6 flukonazol direnci görüldüğü bildirilmiştir²⁷. Bu araştırmada, incelenen 5 yıllık sürede, flukonazol direnci *C. albicans*'ta %1,9, *C. glabrata*'da %7,1, *C. tropicalis*'te %4,9, *C. parapsilosis*'te %26,2 bulundu. Vorikonazole karşı ise *C. albicans*'ta %3,8, *C. parapsilosis*'te %9,5, *C. glabrata*'da %7,7, *C. tropicalis*'te %2,2 direnç saptandı. Bu araştırmada, azol grubu antifungal dirençleri, literatüre benzer şekilde *C. albicans*'ta diğerlerine nispeten daha düşük, *C. glabrata*'da daha yüksekti. *C. parapsilosis*'te bulduğumuz azol direnci diğer araştırmalara nispeten daha yüksek olması nedeniyle dikkat çekicidir.

Ekinokandinler, azole dirençli türler dahil olmak üzere geniş bir *Candida* türü yelpazesine karşı *in vitro* olarak fungisidaldir²⁸. Ekinokandinler, Kuzey Amerika ve Avrupa'nın güncellenmiş kılavuzlarına göre kandideminin birinci basamak tedavisi için kullanılmaktadır³⁰. Diğer yandan, artan ekinokandin kullanımının, *Candida* türleri için daha yüksek kaspofungin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmektedir³¹. Sasso ve ark. araştırmasında kaspofungin direncinin *C. krusei*'de %1,8 ve *C. glabrata*'da %0,8 bulunduğu bildirilmiştir⁹. Bu araştırmada,

mikafungine karşı *C. albicans*'ta %0,6, *C. tropicalis*'te %4,9, *C. parapsilosis*'te %4,0 direnç saptanırken, kaspofungine karşı *C. parapsilosis*'te %2,4, *C. glabrata*'da %3,6 direnç olduğu bulundu. Ekinokandinlere karşı bulduğumuz direnç düzeyleri diğer araştırmalara göre daha yüksektir. *Candida* enfeksiyonlarında ekinokandinlerin akılcı kullanımı farklılığı ve araştırma grubunu oluşturan hastaların klinik durumlarının farklılığı bu sonucun nedenleri arasında olabilir.

Candida izolatlarındaki direnç seviyeleri, statik bir tablo değildir ve epidemiyolojik çalışmalar, doğal olarak duyarlı türler arasında bile rapor edilen dirençli izolatların miktarında sürekli bir artış olduğunu bildirmektedir. Çoğunlukla, doğal olarak duyarlı türler için, belirli bir antifungal ilacın sürekli kullanımından sonra, dirençli suşların nispi miktarı artmaktadır³⁰. Toplum tabanlı bir sürveyans araştırmasında, 1997-2007 yılları arasında flukonazole doğal olarak duyarlı olan *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. sake* ve *C. pelliculosa*'da flukonazol direncinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir²⁷. CDC/SENTRY antimikrobiyal sürveyans araştırmasında, 2001-2004 ve 2006-2010'da flukonazole dirençli suşların ekinokandinlere daha az duyarlı olan fraksiyonunda %0'dan %11'e bir artış bildirilmiştir³². Cleveland ve ark. araştırmasında, *Candida* milerde flukonazol direncinde zaman içinde bir düşüş olduğu ve ekinokandinlere dirençli izolatlarda küçük bir artış bulunduğu bildirilmiştir³. Bu araştırmada incelediğimiz beş yıllık zaman diliminde, amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol, flusitozin, mikafungin ve vorikonazole karşı ilacın direncinin istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediği bulundu. Araştırmada analiz ettiğimiz beş yıllık zaman diliminin *Candida* enfeksiyonlarında antifungal ilaç direncindeki epidemiyolojik değişimi görmeye yetmemesi ve araştırmanın sınırlı sayıda izolat ile toplum

tabanlı yapılmamış olması bulduğumuz sonucu açıklayabilir.

Araştırma sonuçlarına genel olarak bakıldığında, her bölgede Candida antifungal ilaçlara direncin dağılımı birbirinden oldukça farklıdır. Dirençli Candida dağılımındaki bu farklılıklar, tür dağılımlarındaki veya tedavi veya profilaksi için antifungal ilaç kullanım protokollerindeki bölgesel farklılıklardan kaynaklanabilir. Antifungal ilaçların uygunsuz kullanımı, aslında, belirli bir türe ait duyarlı suşların arasından dirençli fungal suşların seçimini belirleyebilir. Bunun sonucunda, kullanılmakta olan birkaç ilaca doğal olarak dirençli mantar türlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Candida izolatları arasında düşük antifungal direnç oranları olsa bile, antifungal duyarlılık paternlerini sürekli izlemek ve antifungal ajanlara karşı direnç mekanizmalarını anlamak ihtiyatlı bir çaba gibi görünmektedir. Düşük seviyede olsa da yüksek seviyede olsa da antifungal direncin ortaya çıkması, mantar enfeksiyonlarını tedavi etme becerimizi ciddi şekilde engeller. Klinikte antifungal ilaç direncinin üstesinden gelmek için hızlı tanı, terapötik ilaç izleme ve klinik müdahale ekiplerini entegre eden güçlü antifungal yönetim programlarını gerekli kılar.

Kısıtlılıklar

Araştırmanın retrospektif tasarımı en önemli kısıtlılığdır. Kısa bir zaman aralığındaki verilerin değerlendirilmiş olması, diğer bir kısıtlılıktır. Daha uzun süreli sonuçların analizi, yıllar içerisinde gerçekleşen epidemiyolojik değişimleri daha güvenilir kanıtlarla gösterebilirdi. Araştırmanın tek merkezli planlanmış olması ve toplum tabanlı olmaması bir diğer kısıtlılıktır. Toplum tabanlı araştırma sonuçları Candida enfeksiyonlarını daha iyi tanımlamak için önemlidir. Bu sonuçlarla zaman içindeki enfeksiyon oranlarını izlemek ve karşılaştırmak için gruba özgü insidans oranlarını belirlemek mümkün olabilirdi. Bunlara rağmen, bu araştırma beş yıllık bir

zaman diliminde YBÜ Candidemileri ve antifungal ilaç direnci ile ilgili önemli sonuçlar paylaşılması yönüyle değerlidir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

YBÜ hastalarında, Candida enfeksiyonunun nedeni çoğunlukla albicans dışı kandida türleridir. Araştırma grubunda en sık rastlanan Candida türleri C. albicans, C. parapsilosis ve C. tropicalis'ti. Candida izolatlarında değişen oranlarda antifungal direnci vardı. Antifungallere gösterilen direnç, 2015-2019 yılları arasında anlamlı bir değişim göstermedi. Bulduğumuz sonuçların, YBÜ'de hasta takip eden klinisyenlere Candida türlerinin tanısı ve antifungal ilaçların akılcı kullanımı konusunda yol gösterici olabileceği düşünüldü. YBÜ'de Candidemi ve antifungal direnç mekanizmalarının anlaşılması konusunda prospektif tipte daha kapsamlı araştırmaların faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Etik Kurul Kararı: Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için etik kurul onayı SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman EAH'den alındı (sayı: 2020.07.135 Konu No: KAEW2020.07.135).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez L, Bustamante B, Huaroto L, et al. A multi-center Study of Candida bloodstream infection in Lima Callo, Peru: Species distribution, antifungal resistance and clinical outcomes. Plos One, 2017; 12:p.e0175172.

2. Arendrup, MC., Epidemiology of invasive candidiasis. Current opinion in critical care, 2010; 16:445-52.
3. Cleveland, AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. PLoS One, 2015; 10: p. e0120452.
4. Kett, DH, Azoulay E, Echevverria PB, et al. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. Crit care med, 2011; 39: p. 665-70.
5. Morace, G, Perdoni F, and Borghi F, Antifungal drug resistance in Candida species. J Glob Antimicrob Resist, 2014; 2:254-59.
6. Papon N, Caurdavault V, Clastre M, et al, Emerging and emerged pathogenic Candida species: beyond the Candida albicans paradigm. PLoS Pathog, 2013; 9: p. e1003550.
7. Sasso M, Roger C, Sasso M, et al. Changes in the distribution of colonising and infecting Candida spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study. Mycoses, 2017; 60: p. 770-80.
8. Srinivasan, A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK, Overcoming antifungal resistance. Drug Discovery Today Technol, 2014. 11: p. 65-71.
9. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A, The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. The Lancet Infectious Diseases, 2017; 17: 383-92.
10. Fisher MC, Hawkin NJ, Sanglard D, et al, Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. Science, 2018; 360(6390): 739-42.
11. CLSI WP, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard—third edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standard Institute, 2008.
12. Wiederhold NP, Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. Infect drug resist, 2017; 10: 249-59.
13. Aldardeer NF, Albar A, Al-Attas M, et al, Antifungal resistance in patients with Candidaemia: a retrospective cohort study. BMC infectious diseases, 2020; 20: 1-7.
14. Pfaller, MA, Diekman DJ, Turnidge JD, et al, Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997–2016. Open Forum Infectious Diseases, 2019; 6(Supplement_1): 79-94.
15. Özbek E, Tekay F, Pirinçcioğlu H Ç, Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen Candida izolatlarında antifungal direnç Dicle MDJ, 2012; 39: 207-12.
16. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları Okmeydanı Tıp Dergisi 2015; 31: 13-7.
17. Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, et al, Emergence of non-albicans Candida species and antifungal resistance in intensive care unit patients. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2016; 6: 455-60.
18. Chander J, Singla N, Sidhu SK, et al. Epidemiology of Candida blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. The Journal of Infection in Developing Countries, 2013; 7:670-75.
19. Cömert F, Kùlah C, Aktas E. Identification of Candida species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. Mycoses 2006; 50: 52-7.
20. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Özdemir Ö. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. Mycoses 2007; 51: 248-57.
21. Hazırolan G, Yıldırım D, Baran I, et al. Yatan hasta örneklerinden izole edilen Candida izolatlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2015; 72: 17-26.
22. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds). Fırsatçı Mikozlar (E. Tümbay Çev.) (Çeviri ed. A.C. Başustaoglu). Tıbbi Mikrobiyoloji, Atlas Kitapçılık, Ankara 6. Baskı, 2010; 751-9.
23. Acar A, Öncül O, Küçükardalı Y, et all. Yoğun Bakım Ünitelerinde Saptanan Candida enfeksiyonlarının Epidemiyolojik özellikleri ve

Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri, Mikrobiyoloji Bülteni 2008; 42:451-61

24. Gualco L, Debbia EA, Bandettin R, et al. Antifungal resistance in *Candida* spp. isolated in Italy between 2002 and 2005 from children and adults. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2007; 29:179-84.

25. Pelit S, Uzun M, Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara ait Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Suşlarında Tür Dağılımının ve Antifungal Duyarlılıkların Araştırılması *J Crit Intensive Care* 2016; 7: 49-55.

26. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. *Frontiers in microbiology*, 2017; 7: 2173.

27. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al, Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*, 2010; 48:1366-77.

28. Ben-Ami R, Treatment of invasive candidiasis: A narrative review. *Journal of Fungi*, 2018; 4;97.

29. Pfaller M.A, Messer SA, Woosley LA, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J clin microbiol*, 2013; 51: 2571-81.

30. Lamothe F, Lochart SR, Berkow LE, et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*, 2018; 73(suppl_1): 4-13.

31. Bailly S, Mouban D, Fournier D, et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - Trends over 10 years. *J Infect*, 2016; 72: 103-11.

32. Pfaller M.A, Castanheira M, Lochart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*, 2012; 50: 1199-203.