

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA GLABRATA* SUŞLARININ AMFOTERİSİN B, FLUKONAZOL VE İTRAKONAZOLE İN VİTRO DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI

IN VITRO ACTIVITY OF AMPHOTERICIN B, FLUCONAZOLE AND ITRACONAZOLE AGAINST *CANDIDA GLABRATA* STRAINS ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES

Hüseyin AVCILAR¹ Banu SANCAK¹, Sevtap ARIKAN¹

ÖZET: Son yıllarda, *Candida albicans*'ın görülme sıklığı azalırken *albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığında artış meydana gelmiştir. *C.glabrata*, *albicans* dışı *Candida* türleri içinde en sık saptanan türlerden biridir. *C.glabrata*'nın çeşitli antifungal ilaçlar için saptanan duyarlılık oranları, diğer *Candida* türlerine göre farklı olup, antifungal direnç oranları diğer *Candida* türlerine göre daha yüksektir. Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen 134 *C.glabrata* suşunun amfoterisin B, flukonazol ve itraconazole in vitro duyarlılık profili araştırılmıştır. Suşların izolasyonu ve tanımlanması standart mikolojik yöntemlerle gerçekleştirilmiş, antifungal duyarlılık testleri için CLSI (M27-A2) referans mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. *C.glabrata* suşlarının 24 saat inkübasyon sonunda amfoterisin B için MİK aralığı 0.5-4 µg/ml, MİK₅₀ 2 µg/ml, MİK₉₀ 4 µg/ml, 48 saat inkübasyon sonunda ise MİK aralığı 2-4 µg/ml, MİK₅₀ 4 µg/ml, MİK₉₀ 4 µg/ml olarak bulunmuştur. *C.glabrata* suşlarının, 24 saat inkübasyon sonunda, %97'sinin flukonazole duyarlı (S) ve %3'ün doza bağlı duyarlı (S-DD) olduğu saptanırken flukonazole dirençli (R) suşa rastlanmamıştır. *C.glabrata* suşlarının 48 saat inkübasyon sonunda flukonazole %94'ünün S, %5.2'sinin S-DD ve %0.8'inin ise R olduğu saptanmıştır. Suşların, 24 saat inkübasyon sonunda %20.9'u itraconazole S, %73.1'i S-DD ve %6'sı ise R, 48 saat inkübasyon sonunda ise %0.8'i itraconazole S, %62.7'si S-DD ve %36.5'i ise R olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, hastanemizde izole edilen *C.glabrata* suşlarında flukonazol direncinin çok nadir, itraconazole direncinin göreceli olarak daha yüksek olduğunu, itraconazole dirençli suşların çoğunun ise flukonazole duyarlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: *Candida glabrata*, amfoterisin B, flukonazol, itraconazol, in vitro duyarlılık.

ABSTRACT: In recent years, the incidence of *Candida albicans* infections tends to decrease, at least in some centers other *Candida* species have emerged as opportunistic pathogens. Among non-*albicans* *Candida* species, *C.glabrata* is one of the most frequently isolated species. In this study, the in vitro activities of amphotericin B, itraconazole and fluconazole were tested against 134 clinical *C.glabrata* strains. The isolation and identification of the isolates were done by standard mycological methods.

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. (banusancak@yahoo.com)

Microbroth susceptibility tests were done in accordance with CLSI microdilution method (M27A-2). MICs were read at both 24 and 48 hours. At 24 h, MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ values for amphotericin B were 0.5-4 µg/ml, 2 µg/ml and 4 µg/ml, respectively. At 48 h, MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ values for amphotericin B were 2-4 µg/ml, 4 µg/ml and 4 µg/ml respectively. At 24 h, 97% of the isolates were susceptible (S) and 3% were dose-dependent susceptible (S-DD) to fluconazole. None of the isolates were resistant (R) to fluconazole at this time point. At 48 h, 94% of the isolates were S, 5.2% were S-DD and 0.8% were R to fluconazole. At 24 h, 20.9% of the isolates were S, 73.1% were S-DD and 6% were R to itraconazole. At 48 h, 0.8% of the isolates were S, 62.7% were S-DD and 36.5% were R to itraconazole. These results suggest that although *C.glabrata* strains that were isolated in our hospital were rarely resistant to fluconazole, resistance rate to itraconazole is relatively high. Most of the isolates that are resistant to itraconazole remain susceptible to fluconazole.

Key words: Candida glabrata, amphotericin B, fluconazole, itraconazole, in vitro susceptibility.

GİRİŞ

Candida glabrata, sağlıklı bireylerin normal florasında bulunabilen ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara yol açabilen maya cinsi bir mantardır. Son yıllarda, gerek bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda artış meydana gelmesi, gerekse çeşitli antifungal ilaçların klinik kullanımının artması nedeniyle *C.glabrata* ile meydana gelen mukozal ve sistemik enfeksiyonlar belirgin olarak artmıştır. Buna bağlı olarak bir çok merkezde *C.glabrata*'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar, *C.albicans* enfeksiyonlarından sonra ikinci veya üçüncü sırada yer almaya başlamıştır¹⁻⁴. Bütün organ ve sistemlerde enfeksiyona yol açabilen *C.glabrata*, son yıllarda, idrar yolu enfeksiyonlarında, yenidoğan fungemilerinde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir enfeksiyon etkeni haline gelmiştir^{1,5-9}.

C.glabrata'ya bağlı meydana gelen enfeksiyonlardaki artışın yanı sıra bir başka önemli nokta da, yapılan çalışmalarda başta flukonazol olmak üzere birçok antifungal ilacın *C.glabrata* için saptanan MİK değerlerinin yüksek olmasıdır^{10,11}. Buna bağlı olarak *C.glabrata*'ya bağlı enfeksiyonların tedavileri de bir sorun haline gelmiş, bu enfeksiyonlara bağlı mortalite oranları buna paralel olarak artmıştır^{5,12-15}.

Bu çalışma, *C.glabrata* suşlarının antifungal ilaçlara değişen oranlarda dirençli olabilme özelliğinden dolayı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde tedavi gören olgulardan izole edilen *C.glabrata* suşlarının antifungal ilaçlara in vitro duyarlılık profilini belirlemek ve direnç oranlarını saptamak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Test Edilen Suşlar Ve Tanımlama Yöntemleri: Çalışmaya, 1996-2003 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden (53 idrar, 31 vajinal akıntı, 12 oral lezyon sürüntüsü, 11 püvy, 10 balgam/BAL, 8 kan, 3 deri lezyon örneği, 2 torasentez sıvısı, birer parasentez sıvısı, kemik iliği aspiratı, BOS, diren örneği) izole edilen 134 *C.glabrata* suşu dahil edildi. Suşlar, germ tüp oluşturmama özelliği, koloni

morfolojisi, mısır unlu Tween 80 besiyerindeki morfolojik görünümü¹⁶ ve ID 32C kiti (BioMerieux, Fransa) kullanılarak saptanan asimilasyon reaksiyonlarının sonuçlarına göre tanımlandı.

Antifungal Duyarlılık Testleri: *C.glabrata* suşlarının amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazole antifungal duyarlılıkları, "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) tarafından önerilen M27-A2 mikrodilüsyon yöntemiyle çalışıldı¹⁷. Bu amaçla, besiyeri olarak L-glutaminli, sodyum bikarbonatsız morfolinopropan sulfonik asit (MOPS) ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyeri (pH: 7.0) kullanıldı. Amfoterisin B ve itrakonazolün 8-0.015 µg/ml, flukonazolün ise 64-0.125 µg/ml arasında değişen çift kat seri sulandırılmaları 96 çukurlu U tabanlı mikropklarda hazırlandı. Testte kullanılacak inokulum süspansiyonları spektrofotometrik olarak ayarlandıktan sonra, testte kullanılacak son inokulum konsantrasyonu 0.5-2.5x10³ cfu/ml olacak şekilde sulandırıldı.

C.krusei ATCC 6258 ve *C.parapsilosis* ATCC 22019 suşları kalite kontrolü amacıyla her teste dahil edildi¹⁷.

Sonuçların Değerlendirilmesi: Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK, µg/ml) değerleri 35°C'de 24 ve 48 saatlik inkübasyonu takiben iki araştırmacı tarafından görsel olarak değerlendirildi. Amfoterisin B için üremeyi tam olarak inhibe eden en düşük konsantrasyon (MİK-0), flukonazol ve itrakonazol için ise üremeyi, üreme kontrol çukuruna göre ~%50 azaltan en düşük konsantrasyon, MİK değeri olarak kabul edildi¹⁷.

Flukonazol ve itrakonazol için CLSI tarafından önerilen direnç sınır değerleri göz önüne alınarak *C.glabrata* suşlarının adı geçen antifungal ilaçlara direnç oranları saptandı [Flukonazol için; ≤8: duyarlı (S); 16-32: doza bağlı duyarlı (S-DD); ≥64: dirençli (R). İtrakonazol için; ≤0.125: duyarlı (S); 0.25-0.5: doza bağlı duyarlı (S-DD); ≥1: dirençli (R)]. Amfoterisin B için ise henüz direnç sınır değerlerinin kesinlik kazanmamış olması nedeniyle, sadece elde edilen MİK değerlerinin dağılımı belirlendi¹⁷.

BULGULAR

C.glabrata suşlarının 24 ve 48 saatte saptanan amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Amfoterisin B, Flukonazol ve İtrakonazol İçin Elde Edilen MİK Değerleri

| | Amfoterisin B (µg/ml) | | | Flukonazol (µg/ml) | | | İtrakonazol (µg/ml) | | |
|---------|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ |
| 24 saat | 0.5-4 | 2 | 2 | 0.125-16 | 1 | 2 | 0.06-1 | 0.25 | 0.5 |
| 48 saat | 2-4 | 4 | 4 | 0.25-64 | 2 | 4 | 0.125->8 | 0.5 | 1 |

C.glabrata suşları için 24 ve 48. saatte saptanan flukonazol ve itrakonazol in vitro duyarlılık profilleri Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. *C.glabrata* Suşları İçin 24 ve 48 Saatte Elde Edilen İn Vitro Duyarlılık Profilleri

| | Flukonazol | | | İtrakonazol | | |
|---------|------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|
| | Duyarlı n (%) | Doza Bağlı Duyarlı n (%) | Dirençli n (%) | Duyarlı n (%) | Doza Bağlı Duyarlı n (%) | Dirençli n (%) |
| 24 saat | 130 (97) | 4 (3) | – | 28 (20.9) | 98 (73.1) | 8 (6.0) |
| 48 saat | 126 (94) | 7 (5.2) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 84 (62.7) | 49 (36.5) |

Flukonazol için 24 ve 48 saat inkübasyon sonunda saptanan duyarlılık sonuçlarının, itrakonazol duyarlılık sonuçlarıyla karşılaştırılması Tablo III ve Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo III. *C.glabrata* Suşlarının Flukonazol ve İtrakonazol Duyarlılık Sonuçlarının Karşılaştırılması (24 saat)

| Flukonazol | İtrakonazol | | | Toplam |
|------------|-------------|------|---|--------|
| | S | S-DD | R | |
| S | 28 | 97 | 5 | 130 |
| S-DD | – | 1 | 3 | 4 |
| R | – | – | – | – |
| Toplam | 28 | 98 | 8 | 134 |

S: Duyarlı, S-DD: Doza bağlı duyarlı, R: Dirençli.

Tablo IV. *C.glabrata* Suşlarının Flukonazol ve İtrakonazol Duyarlılık Sonuçlarının Karşılaştırılması (48 saat)

| Flukonazol | İtrakonazol | | | Toplam |
|------------|-------------|------|----|--------|
| | S | S-DD | R | |
| S | 1 | 83 | 42 | 126 |
| S-DD | 0 | 1 | 6 | 7 |
| R | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Toplam | 1 | 84 | 49 | 134 |

S: Duyarlı, S-DD: Doza bağlı duyarlı, R: Dirençli.

Kırksekiz saatlik inkübasyon sonunda flukonazole doza bağlı duyarlı veya dirençli olduğu saptanan toplam sekiz *C.glabrata* suşunun, yedisinin itrakonazole dirençli, birinin ise itrakonazole doza bağlı duyarlı olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda *Candida* cinsi mantarlara bağlı olarak gelişen enfeksiyonların görülme sıklığında önemli bir artış meydana gelmiştir. Bu artışa paralel olarak etken olan *Candida* türlerinin dağılım ve sıklığında da değişiklik olmuş, *C.albicans*'ın görülme sıklığı azalırken *albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığında artış görülmeye başlanmıştır. *Albicans* dışı *Candida* türlerinin görülme sıklığı, yaş, coğrafi bölge, altta yatan hastalık, enfeksiyon bölgesi gibi birçok

faktörden etkilenmektedir. Bu türlerin artan sıklıkta enfeksiyon etkeni olarak saptanması, hem epidemiyolojik açıdan hem de antifungal ilaçlara duyarlılık profili yönünden büyük önem taşımaktadır. *C.glabrata*, birçok merkezde izole edilen *albicans* dışı *Candida* türleri içinde ilk üç sırada yer almaktadır¹⁻⁴.

C.glabrata farklı antifungal ilaçlara karşı değişik in vitro duyarlılık profilleri göstermektedir. *C.glabrata* için çeşitli antifungal ilaçlara karşı saptanan direnç oranları, diğer *Candida* türlerine göre yüksek olabilmekte, bu direnç oranları merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir^{2-4,18-20}. Bu nedenle bu türe ait suşlar için in vitro antifungal duyarlılık testi uygulanması önem taşımaktadır. Bu amaçla çalışmamızda, klinik örneklerden izole edilen *C.glabrata* suşlarının klinik olarak sık kullanılan üç antifungal ilaç için in vitro duyarlılık profilleri araştırılmıştır.

Amfoterisin B için CLSI tarafından önerilen in vitro duyarlılık testi, dirençli suşları duyarlı suşlardan ayırt edememektedir. Bunun nedeni, *Candida* suşları için elde edilen MİK değerlerinin birbirine çok yakın olmasıdır. Amfoterisin B için direnç sınır değerlerinin kesin olarak belirlenmemiş olması nedeniyle direnç oranlarını saptamak mümkün olamamaktadır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptanan MİK değerleri dirençli olarak kabul edilmiş ise de, bu direnç sınır değeri yaygın olarak benimsenmemiş ve desteklenmemiştir²¹⁻²³. Bu sebeplerden dolayı son yıllarda amfoterisin B in vitro duyarlılık profilinin saptanması amacıyla Etest yönteminin kullanılması fikri öne sürülmüştür^{24,25}. Gerek elde edilen MİK değerlerinin geniş dağılım göstermesi, gerekse amfoterisin B duyarlı ve dirençli suşları ayırt edebilmesi, Etest yöntemini alternatif bir yöntem olarak ön plana çıkarmıştır. Ancak, Park ve arkadaşları²⁶ 2006 yılında yaptıkları çalışmada, Etest yöntemi ile amfoterisin B için belirlenmiş olan ≥ 0.38 $\mu\text{g/ml}$ direnç sınır değerini kullanarak elde ettikleri in vitro duyarlılık sonuçları ile amfoterisin B ile tedavi edilmiş hastaların tedaviye cevaplarını karşılaştırmış, in vitro ve in vivo veriler arasında bir korelasyon saptayamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da mikrodilüsyon yöntemi ile bulduğumuz amfoterisin B MİK değerleri, dar bir aralıkta seyretmiş, daha önce yapılan bazı çalışmalarda ulaşılan sonuçlarla benzerlik göstermiştir^{9,20,27,28}. Yapılan diğer çalışmalarda elde edilen amfoterisin B MİK değerleri ise geniş bir aralıkta bulunmuştur^{2,19,29}. Bu çalışmaların bir kısmında^{19,29} Etest yönteminin kullanılmış olması bu farklılığa yol açmış olabilir.

Bizim çalışmamızın verileri ile yapılan diğer çalışmalardan^{9,20,23,27,28} elde edilen veriler karşılaştırıldığında (Tablo V), amfoterisin B MİK değerlerinin *C.glabrata* suşları için birbirine benzer olduğu görülmekte, uygulanan CLSI mikrodilüsyon yöntemi ile amfoterisin B'ye duyarlı ve dirençli suşları birbirinden ayırabilmek mümkün olmamaktadır. Merkezler arasında ise suşların amfoterisin B MİK değerleri yönünden farklılıklar gözlenebilmektedir. Amfoterisin B için, dirençli suşları ayırabilecek yöntem ve MİK direnç sınır değerlerinin belirlenmesine gereksinim vardır.

Flukonazol, sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan triazol grubu bir antifungal ilaçtır. *Candida* türlerinde flukonazol için in vitro duyarlılık testi CLSI tarafından standardize edilmiş, direnç sınır değerleri belirlenmiştir. *C.glabrata* suşlarının bugüne dek rapor edilen flukonazole duyarlılık oranları merkezlere göre farklılıklar göstermektedir^{2,18,19,23,28-35}. Bizim çalışmamızda 48 saat inkübasyon sonunda *C.glabrata* suşları için elde edilen flukonazol MİK aralığı, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzer olarak bulunmuştur (Tablo V). Ancak, çalışmamızda flukonazol direnç oranı çok düşük bulunmuş, 24 saatlik inkübasyon sonunda dirençli suşa rastlanmazken, 48 saat inkübasyon sonunda sadece bir suşta flukonazole direnç gözlenmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda ise *C.glabrata* için %5.2-76.5 arasında değişen oranlarda flukonazol direnci bildirilmiştir^{2,18,19,23,29-35}. Bu çalışmalarda elde edilen direnç oranları, bizim çalışmamızda bulunanlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir.

Hastanemizde izole edilen *C.glabrata* suşlarında in vitro flukonazol direncinin çok nadir olmasının nedenlerinden biri, flukonazol profilaksi protokollerinin sınırlı hasta gruplarına uygulanıyor olması ile açıklanabilir. Direnç oranlarının bu denli değişken olması, *C.glabrata* suşlarının flukonazole in vitro duyarlılık profillerinin her merkezde belirlenmesi gerektiğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Inkübasyon süresi, MİK değerlerini ve dolayısıyla direnç oranlarını etkileyen test parametrelerinden biridir. *C.albicans* suşları ile yapılan bir hayvan çalışmasında, 24 saatteki MİK değerlerinin, flukonazole in vivo yanıtı, 48 saat MİK değerlerine göre daha iyi yansıttığı gösterilmiştir. Bu sonuç dikkate alındığında 24 saat MİK değerlerinin klinik yanıtı yansıtmada daha güvenilir bir parametre olduğu söylenebilir³⁶.

Çalışmamızda 24 saat inkübasyon sonunda *C.glabrata* suşlarının %20.9'unun itrakonazole duyarlı, %73.1'inin doza bağlı duyarlı, %6'sinin ise dirençli olduğu saptanırken, 48 saat inkübasyon sonunda %0.8'nin itrakonazole duyarlı, %62.7'sinin doza bağlı duyarlı ve %36.5'inin ise dirençli olduğu belirlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda saptanan itrakonazol direnç oranları %15.2-56.3 arasında değişmektedir^{2,18-20,23,28,30,33-35} (Tablo V).

Hastanemizde izole edilen *C.glabrata* suşlarında itrakonazol direnç oranları oldukça yüksektir. Hastanemizde itrakonazolün sistemik enfeksiyonların tedavisinde nisbeten az kullanılan antifungal ilaçlardan biri olması, sekonder direnç gelişme olasılığını desteklememektedir. Öte yandan dermatoloji alanında onikomikoz, seboreik dermatit, yüzeysel mantar enfeksiyonları gibi klinik tablolarda öncelikle tercih edilen iki ilaçtan birinin itrakonazol olması bir etken olabilir. Bu konuyla ilgili yapılacak epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. İtrakonazole dirençli olan *C.glabrata* suşlarının flukonazol in vitro duyarlılığı göz önüne alındığında, itrakonazole dirençli suşların çoğunun flukonazole duyarlı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu veriler, hastanemizde *C.glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlarda ampirik olarak itrakonazol tedavisinin tercih edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. Öte yandan 24 ve 48 saat sonunda elde edilen MİK

Tablo V. Farklı Çalışmalarda *C.glabrata* Suşları İçin Saptanan Flukonazol, İtrakonazol ve Amfoterisin B in Vitro Duyarlılık Sonuçları (48 saat)

| Yazarlar ve Kaynak | İzolat sayısı | Yöntem | Amfoterisin B (µg/ml) | | | | Flukonazol (µg/ml) | | | | İtrakonazol (µg/ml) | | | |
|--------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------------|-------|----------|---------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | | | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | R (%) | S-DD (%) | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | R (%) |
| Yücesoy ve ark. ²⁷ | 18 | CLSI | 0.25-1 | 0.5 | 0.5 | 2->64 | 32 | 64 | - | - | - | - | - | |
| Koç ve ark. ⁹ | 12 | CLSI | 0.125-0.25 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| Pfaller ve ark. ²⁹ | 601 | CLSI AMB E | - | - | - | 1-64 | 8 | 32 | 76.5 | 26.1 | - | - | - | |
| Safdar ve ark. ¹⁸ | 52 | CLSI | 0.03-2 | 0.25 | 0.5 | 0.5->64 | 16 | >64 | 30.7 | - | 0.03->16 | 0.5 | 4 | |
| Hajjeh ve ark. ¹⁹ | 226 | CLSI AMB E | - | - | - | ≤0.125->64 | 4 | 16 | 7 | - | ≤0.015->8 | 0.25 | 1 | |
| Pfaller ve ark. ³⁰ | 949 | CLSI AMB E | - | 2 | 4 | - | 8 | 32 | 8.3 | 31.9 | - | 1 | 2 | |
| Ostrosky ve ark. ²³ | 458 | CLSI AMB AM3 | 0.13-0.5 | 0.13 | 0.13 | - | 8 | 32 | 8 | - | - | 1 | 4 | |
| Pfaller ve ark. ³¹ | 235 | CLSI | - | - | - | 1->128 | 8 | 32 | 7 | 36 | - | - | - | |
| Pfaller ve ark. ³² | 559 | CLSI | - | - | - | - | - | - | 9 | 31 | - | - | - | |
| Takakura ve ark. ² | 96 | CLSI | ≤0.063-2 | 0.125 | 0.25 | 1->128 | 16 | 32 | 5.2 | - | 0.063->16 | 1 | 1 | |
| Baddley ve ark. ³³ | 166 | CLSI | - | - | - | 2->64 | 4 | 64 | 10.8 | - | 0.125->8 | 0.5 | 1 | |
| Kuriyama ve ark. ³⁴ | 59 | CLSI | - | 0.5 | 1 | - | 2 | 8 | 8.5 | - | - | 0.25 | 2 | |
| Swinne ve ark. ²⁰ | 84 | CLSI | - | 1 | 2 | 4->64 | 16 | 64 | - | - | 0.063-2 | 0.25 | 1 | |
| Kaya ve ark. ³⁵ | 41 | CLSI | - | - | - | 16-128 | 64 | 64 | 50 | 50 | 16-128 | 64 | 64 | |
| Safdar ve ark. ²⁸ | 347 | CLSI | 0.12-2 | 0.5 | 1 | 0.03->16 | 4 | 32 | 10.7 | - | 0.06->64 | 0.25 | 1 | |
| Bu çalışma | 134 | CLSI | 2-4 | 4 | 4 | 0.25-64 | 2 | 4 | 0.8 | 52 | 0.125->8 | 0.5 | 1 | |

AMB E: Amfoterisin B MİK değeri Etest yöntemiyle bakılmıştır.

AMB AM3: Amfoterisin B MİK değeri CLSI yöntemiyle bakılmış, ancak besiyeri olarak "Antibiotic Medium 3" kullanılmıştır.

değerleri ile saptanan direnç oranlarının önemli ölçüde farklılık gösteriyor olması da, hangi saatte okunan MİK değerinin klinik yanıtı yansıttığının belirlenebilmesi için in vivo çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, elde edilen bu veriler, tedaviyi doğru yönlendirmek amacıyla *C.glabrata* suşları için her merkezde antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8.
2. Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichihara S: 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.
3. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 71-7.
4. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al; NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634-43.
5. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C.albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 80-96.
6. Segal E, Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*, pp: 423-60. Collier L, Ballows A, Susman M (eds), Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 1998, 9th ed. Oxford University Press, New York.
7. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 19-24.
8. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071-9.
9. Koç AN, Kocagöz S, Erdem F, Gündüz Z. Outbreak of nosocomial fungemia caused by *Candida glabrata*. *Mycoses* 2002; 45: 470-5.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 819-26.
11. Sims CR, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Ostrosky-Zeichner L. Correlation between microdilution, E-test, and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of posaconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2105-8.
12. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
13. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50: 243-60.
14. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1740-3.
15. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 529-35.

16. Larone DH. Medically Important Fungi. A Guide to Identification. 1995, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A2. 2002, 2nd ed. NCCLS, Wayne, Pa.
18. Safdar A, Chatuvedi V, Cross EW, et al. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2129-33.
19. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519-27.
20. Swinne D, Wattle M, Nolard N. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against non *Candida albicans* yeast isolates. *Rev Iberoam Micol* 2005; 22: 24-8.
21. Ghannoum MA. Susceptibility testing of fungi and correlation with clinical outcome. *J Chemother* 1997; 9 (Suppl 1): 19-24.
22. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 235-47.
23. 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.
24. Clancy CJ, Nguyen MH. Correlation between in vitro susceptibility determined by E test and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1289-90.
25. Peyron F, Favel A, Michel-Nguyen A, Gilly M, Regli P, Bolmstrom A. Improved detection of amphotericin B-resistant isolates of *Candida lusitanae* by Etest. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 339-42.
26. Park BJ, Arthington-Skaggs BA, Hajjeh RA, et al. Evaluation of amphotericin B interpretive breakpoints for *Candida* bloodstream isolates by correlation with therapeutic outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1287-92.
27. Yücesoy M, Karaman M. *Candida* türlerinin biyofilm üretimi ve antifungal duyarlılık paternleri. *Mikrobiyol Bült* 2004; 38: 91-98.
28. Safdar A, Chatuvedi M, Koll BS, Larone DH, Perlin DS, Armstrong D. Prospective, multicenter surveillance study of *Candida glabrata*: fluconazole and itraconazole susceptibility profiles in bloodstream, invasive, and colonizing strains and differences between isolates from three urban teaching hospitals in New York City (*Candida* Susceptibility Trends Study, 1998 to 1999). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3268-72.
29. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3142-6.
30. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1723-7.
31. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, Messer SA, Tendolkar S, Hollis RJ. Evaluation of the Etest and disk diffusion methods for determining susceptibilities of 235 bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1875-80.
32. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2176-9.
33. Baddley JW, Smith AM, Moser SA, Pappas PG. Trends in frequency and susceptibilities of *Candida glabrata* bloodstream isolates at a university hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 199-201.

34. Kuriyama T, Williams DW, Bagg J, Coulter WA, Ready D, Lewis MA. In vitro susceptibility of oral *Candida* to seven antifungal agents. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 349-53.
35. Kaya D, Kaptanođlu S, Üstüner Z, Ertör O. Nötropenik hasta örneklerinden izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve flukonazole karşı direncin araştırılması. *Klimik Derg* 2001; 14: 14-6.
36. Rex JH, Nelson PW, Paetznick VL, Lozano-Chiu M, Espinel-Ingroff A, Anaissie EJ. Optimizing the correlation between results of testing in vitro and therapeutic outcome in vivo for fluconazole by testing critical isolates in a murine model of invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 129-34.