

Candida Epidemiyolojisindeki Değişikliklerin Araştırılması*

Investigation of the Changes in *Candida* Epidemiology

Barış ÇİÇEK¹, Hava YILMAZ², Esmeray MUTLU YILMAZ³, Şaban ESEN², Asuman BİRİNCİ⁴

¹ Menemen Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir.

¹ Menemen State Hospital, Microbiology Laboratory, İzmir, Turkey.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.

² Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Samsun, Turkey.

³ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Samsun.

³ Samsun Education and Research Hospital, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Samsun, Turkey.

⁴ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

⁴ Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Samsun, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 20.01.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 25.05.2015

* Bu çalışma 25. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Kongresi (25-28 Nisan 2015, Kopenhag)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Mantar enfeksiyonlarının insidansı son yıllarda artış göstermektedir. Bu artış nedeniyle antifungallerin yaygın kullanımı, dolayısıyla da antifungal direnç sorun olmaya başlamıştır. Direnç için uygun testlerin yapılması, *Candida* türlerinin ve duyarlılık paternlerinin tespit edilmesini sağlar. Hızlı tanımlama ve duyarlılık sonuçları sayesinde tedavide kullanılacak ampirik ajanların planlanması önem arz etmektedir. Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikoloji Laboratuvarında, Ocak 2009-Temmuz 2012 tarihleri arasında izole edilen *Candida* türlerinin epidemiyolojisi ve minimum inhibitör konsantrasyonlarındaki (MİK) değişikliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, retrospektif olarak mikoloji birimindeki kayıtlar esas alınarak ve hastanede kullanılan mevcut otomasyon sistemiyle karşılaştırmalı kontrol edilerek yapılmış; aynı hastanın tekrarlayan üremeleri dahil edilmemiştir. *Candida* türlerinin tanımlanmasında API[®]ID 32C (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Etkenin üretildiği materyal, hastanın yaşı, cinsiyeti ve yattığı servis bilgileri kaydedilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin duyarlılığı Etest (bioMérieux, Fransa) yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmaya, toplam 1238 hasta izolatu dahil edilmiştir. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşları arasında en sık saptanan tür %51.1 (n= 632) ile *Candida albicans* olmuş, bunu %15.8 (n= 195) ile *C. tropicalis* izlemiştir. Pediatri yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde *C. parapsilosis*'in %42 (n= 17) ile ilk sırada olduğu, *C. albicans*'ın ise %32 (n= 13) ile ikinci sırayı aldığı görülmüştür. Erişkin YBÜ'nde ise *C. albicans* %34 (n= 13) ile ilk sırada yer almış, *C. parapsilosis* %31 (n= 12) ile ikinci sıraya gerilemiştir.

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Esmeray Mutlu Yılmaz, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 362 312 1919, **E-posta (E-mail):** emutlu55@gmail.com

Yıllara göre *Candida* türlerinin dağılımına bakıldığında; son dört yılın toplam verilerinde *C.albicans* oranı %51.1 (n= 632), *C.albicans* dışı *Candida* spp. oranı ise %48.9 (n= 606) olarak hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında, yıllar arasında bir karşılaştırma yapılmış, ancak iki grup arasında belirtilen süre içerisinde mantar dağılımı açısından farklılık saptanmamıştır (χ^2 : 3.2, sd: 1, p: 0.073). Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin duyarlılık test sonuçlarına göre çalışma döneminde yedi izolat flukonazole dirençli (%2.2) olarak saptanmıştır. 2010-2012 ile 2011-2012 yılları arasında flukonazol MİK düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. 2012 yılı MİK değerlerinde, 2010 ve 2011 yıllarına göre geometrik ortalamada artış izlenmiştir (p< 0.01). Amfoterisin B için yapılan değerlendirmede ise, *Candida lusitanae* (intrinsic dirençli) dışında, ilgili antifungale direncin saptanmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda, yıllar arasında amfoterisin MİK değeri düzeyinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (p> 0.05). Duyarlılık sonuçları dikkate alındığında, flukonazolün halen ilk basamakta kullanılabilir bir seçenek olduğu görülmektedir. Her ne kadar ilk seçenek antifungal olma özelliğini koruyor olsa da, tür düzeyinde tanımlanan mantarların mutlaka antifungal duyarlılık testlerinin yapılması, klinisyene tedaviyi planlaması ve sürdürmesi açısından yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: *Candida* türleri; antifungal duyarlılık; epidemiyoloji.

ABSTRACT

The incidence of fungal infections has increased in recent years. Antifungal resistance is a major problem with increasing frequency due to the widespread use of antifungal agents in infections. Identification of the *Candida* species and susceptibility patterns with the appropriate tests for resistance and selection of the empirical agents used for treatment are important. The aim of the study was to evaluate the changes of the epidemiology of *Candida* species and minimum inhibitory concentrations (MIC) of the antifungal agents, isolated in Mycology Laboratory of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, between 1 January 2009 to 1 July 2012. The study was performed retrospectively based on records in the mycology unit and checked comparatively with the automation system in the hospital. The recurrent reproductions of the same patient were excluded. For the identification of *Candida* species API[®]ID 32C (bioMerieux, France) system was used. Information on the isolated material, patient's age, gender and the inpatients' clinics were recorded. The susceptibility of *Candida* species isolated from blood cultures were studied with Etest (bioMerieux, France) method. A total of 1238 isolates were included in the study. The most common species isolated from clinical samples was *C.albicans* with a rate of 51.1% (n= 632), followed by *C.tropicalis* with a rate of 15.8% (n= 195). Among the pediatric intensive care unit (ICU) patients *C.parapsilosis* 42% (n= 17) was the most common isolate and the second most common isolate was *C.albicans* 32% (n= 13). However, in the adult ICU the most common isolate was *C.albicans* 34% (n= 13) and the second was *C.parapsilosis* 31% (n= 12). When the distribution of *Candida* species were analyzed from the records of last four years, the frequency rate of *C.albicans* and non-albicans species was found as 51.1% (n= 632) and %48.9 (n= 606), respectively. Based on these data, a comparison was made between the years and no difference between the two groups in terms of the distribution of fungi within the specified time (χ^2 : 3.2, df: 1, p: 0.073) was determined. Of the *Candida* species isolated from blood cultures, seven isolates (2.2%) were resistant to fluconazole in the study period. The differences of MIC levels in fluconazole were detected between the years 2010-2012 and 2011-2012. The geometric mean of the MICs in 2012 increased significantly compared to 2010 and 2011 (p< 0.01). There was no resistance to amphotericin B except for intrinsically resistant *Candida lusitanae*. There were no significant differences among amphotericin MIC values between years (p> 0.05). According to the sensitivity results, fluconazole is still seen as an option that can be used for the first choice. Although it remains as the first antifungal choice, antifungal susceptibility testing of the identified fungi will help the clinician for the plan and continuation of the treatment.

Keywords: *Candida* species; antifungal susceptibility; epidemiology.

GİRİŞ

Son yıllarda mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığında izlenen artış, tanı yöntemlerindeki gelişmeleri hızlandırmıştır. Başta ilaçlar olmak üzere, farklı nedenlere bağlı olarak gelişen immün süpresyon konağın enfeksiyonlara duyarlılığını artırırken, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik gerçekleştirilen invazif girişimler enfeksiyonlar için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Yoğun bakımda yatış, batın cerrahisi geçirme, total parenteral beslenmenin yaygınlaşması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak, fırsatçı mantar enfeksiyonları açısından riskli hasta sayısı da giderek artmaktadır¹. Mantar enfeksiyonunun sıklığının ve buna bağlı morbidite ve mortalite oranlarının yükselmesi, ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşmasına, dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine ihtiyaç vardır². Özellikle hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Uygun olmayan tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi artırmakta, ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır^{3,4}. Bu nedenle çoğu kez, altta yatan risk faktörleri ve klinik bulgular eşliğinde preemptif ve ampirik tedavilerin uygulanması gerekmektedir. Bu tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için epidemiyolojik verilerin yanında, antifungal duyarlılık paternlerindeki değişimin de izlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, hastanemizin değişik birimlerinde 3.5 yıllık dönemde, farklı örneklerden izole edilen *Candida* türleri değerlendirilmiştir. Üreyen *Candida* türlerinin flukonazol ve amfoterisin MİK (Minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri belirlenmiş ve yıllar içinde bu MİK değerlerinde artış yönünde kayma olup olmadığı irdelenmiştir. Elde edilen bulguların hastane enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik stratejilerde kullanılarak, ampirik antifungal ilaç seçiminin planlanması ve fungal enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2009 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikoloji laboratuvarında üretilen tüm mantar izolatları dahil edildi. *Candida* türlerinin tanımlanmasında API®ID 32C (bioMerieux, Fransa) kullanıldı. Tanımlama sonuçları, pirinç besiyeri (Oxoid, Avustralya) ve kromojenik agardaki (BioMerieux, Fransa) üreme sonuçları, mikroskopik inceleme gibi konvansiyonel yöntemlerle doğrulandı. Aynı hastadan elde edilen tekrarlayan üremeler dahil edilmedi. Etkenin ürettiği materyal, hastanın yaşı, cinsiyeti ve yattığı servis bilgileri kaydedildi. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin duyarlılığı Etest (BioMerieux, Fransa) yöntemi ile çalışıldı. Çalışma retrospektif olarak Mikoloji Laboratuvarındaki kayıtlar esas alınarak ve hastanede kullanılan mevcut otomasyon sistemiyle karşılaştırmalı kontrol edilerek yapıldı.

Flukonazol için 2010 yılında *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ve *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)'ın yaptığı ortak düzenleme sonuçlarına göre belirlenen MİK değerleri *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* için MİK ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$: duyarlı, 4 $\mu\text{g/mL}$: doza bağlı duyarlı (DBD), ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$: dirençli ve *C.glabrata* için ≤ 32 $\mu\text{g/mL}$ DBD (doza bağlı duyarlılık), ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$ dirençli olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme, *Candida* suşları arasındaki direnç oranlarının saptanmasında

çok daha duyarlı bulundu ve sonuçlar EUCAST ile de uyumluydu⁵. Amfoterisin B için CLSI'nin M27-A3 standartları kullanıldı⁶.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Windows ortamında IBM SPSS 20.0 istatistiksel paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Hastanemiz kayıtlarında 1 Ocak 2009 ve 1 Temmuz 2012 tarihleri arasında toplam 1238 farklı *Candida* türü üremesi saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen etkenlerin 664'ü (%53.6) kadın hastalardan izole edilmiş olup, hastaların yaş ortalamaları 49.95 ± 26.71 yıldır. En sık izole edilen *Candida* türü %51.1 (n= 632) ile *C.albicans* olmuş, bunu %15.8 (n= 195) ile *C.tropicalis* izlemiştir. Kültür materyalleri değerlendirildiğinde; üremelerin en fazla idrarda (n= 829, %67), ikinci sıklıkla kanda (n= 315, %25.4) olduğu belirlenmiştir. İdrarda en çok izole edilen tür *C.albicans* (n= 440, %53) iken, bunu sırasıyla *C.tropicalis* (n= 144, %17) ve *C.parapsilosis* (n= 55, %7) izlemiştir. Kan izolatlarda ise; *C.albicans* %46 (n= 146) ile ilk sırada yer alırken, *C.parapsilosis* %26 (n= 81) ve *C.tropicalis* %13 (n= 41) oranında tespit edilmiştir. *Candida* türlerinin izole edildiği örnekler ve tür dağılımı Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. *Candida* türlerinin izole edildiği örnekler ve tür dağılımı

Örnek	Candida Türleri											Toplam	
	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. sake</i>	<i>C. lusitanae</i>	<i>C. sphaerica</i>		<i>C. guilliermondii</i>
Kan	146	81	41	18	12	1	10	1	0	3	0	2	315
İdrar	440	55	144	43	34	5	97	4	0	3	2	2	829
BOS	7	3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	12
Apse materyali	6	2	2	3	2	0	1	1	0	0	0	0	17
Asit mayi	11	2	3	1	2	0	3	0	1	0	0	0	23
Ameliyat materyali	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6
Eksuda	15	1	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0	22
Diyalizat sıvısı	0	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	6
Torasentez mayii	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	4
Kemik iliği	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Ponksiyon	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Toplam (%)	632 (51.1)	148 (12.0)	195 (15.8)	67 (5.3)	54 (4.3)	6 (0.5)	113 (9.1)	7 (0.6)	2 (0.2)	6 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)	1238

Hastanemizde izole edilen *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde; *C.albicans*'ın tüm dönemlerde ilk sırada izole edilen mantar türü olduğu görülmektedir. *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* ise en sık görülen *C.albicans* dışı mantar türleri olmuştur. İzole edilen mantarların yıllara göre dağılımı Tablo II'de verilmiştir.

Candida türlerinin yıllara göre dağılımına bakıldığında; son dört yılın toplam verilerinde *C.albicans* oranı %51.1 (n= 632), *C.albicans* dışı *Candida* üremeleri ise %48.9 (n= 606) olarak hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında yıllar arasında yapılan karşılaştırmada; iki grup arasında belirtilen süre içerisinde farklılık saptanmamıştır (χ^2 : 3.2, sd: 1, p: 0.073). *C.albicans* türü halen tüm mantarlar içerisinde en sık izole edilen tür olma özelliğini korumaktadır. *C.albicans* ve *C.albicans* dışı *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı Tablo III'de görülmektedir.

Veriler, kliniklere göre ayrıldığında özellikle pediatri yoğun bakımda *C.parapsilosis*'in %42 (n= 17) ile ilk sırada yer aldığı görülmekte, toplamda en fazla görülen *C.albicans* ise %32 (n= 13) ile ikinci sırada karşımıza çıkmaktadır. Erişkin yoğun bakımda ise bu iki tür yine ilk iki sırayı almakta; ancak *C.albicans* %34 (13) ile ilk sırada iken *C.parapsilosis* %31 (12) ile ikinci gelmektedir.

Tablo II. *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı

	2009	2010	2011	2012*
<i>Candida</i> türü	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>C.albicans</i>	132 (48.5)	182 (47.0)	226 (56.2)	92 (52.0)
<i>C.parapsilosis</i>	31 (11.4)	45 (11.6)	46 (11.4)	26 (14.7)
<i>C.tropicalis</i>	47 (17.3)	71 (18.3)	44 (10.9)	33 (18.6)
<i>C.glabrata</i>	17 (6.3)	28 (7.2)	18 (4.5)	4 (2.3)
<i>C.krusei</i>	11 (4.0)	15 (3.9)	21 (5.2)	7 (4.0)
<i>C.dubliniensis</i>	3 (1.1)	2 (0.5)	0	1 (0.6)
<i>C.kefyr</i>	24 (8.8)	36 (9.3)	39 (9.7)	14 (7.8)
<i>C.famata</i>	2 (0.7)	3 (0.9)	2 (0.5)	0
<i>C.soke</i>	2 (0.7)	0	0	0
<i>C.lusitaniae</i>	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)	0
<i>C.sphaerica</i>	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
<i>C.guilliermondii</i>	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0
Toplam	272 (100)	387 (100)	402 (100)	177 (100)

* 2012'nin ilk altı aylık dönemi

Tablo III. *C.albicans* ve *C.albicans* dışı *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı

Dağılım	<i>C.albicans</i> n (%)	<i>C.albicans</i> dışı <i>Candida</i> spp. n (%)
2009	132 (48.5)	140 (51.5)
2010	182 (47.0)	205 (53.0)
2011	226 (56.2)	176 (43.8)
2012	92 (52.0)	85 (48.0)
Toplam	632 (51.1)	606 (48.9)

Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin duyarlılık test sonuçlarına göre çalışma döneminde 7 (%2.2) izolat flukonazole dirençli olarak saptanmıştır. *C.krusei* türüne direnç testi çalışılmamıştır. *Candida* türlerinin yıllara göre flukonazol duyarlılığı Tablo IV'de gösterilmiştir. Genel olarak kandidemi insidansı 0.30/1000 hasta günü iken; 2009'da 0.23 (73/310913 hasta günü), 2010'da 0.36 (109/303246 hasta günü), 2011'de 0.34 (100/287111 hasta günü) ve 2012'in ilk 6 ayında 0.22 (33/145293 hasta günü) olarak hesaplanmıştır.

Tüm *Candida* türlerinde flukonazol için MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0.19 ve 2 µg/mL; amfoterisin için MİK50 ve MİK90 değerleri ise sırasıyla 0.09 ve 0.38 µg/mL olarak bulunmuştur. Her iki antifungale ait MİK değerlerinin yıllara göre dağılımı Tablo V'de gösterilmiştir.

Buna göre 2010-2012 ile 2011-2012 yılları arasında flukonazol MİK düzeylerinde farklılıklar saptanmış; 2012 yılı MİK değerlerinde, 2010 ve 2011 yıllarına göre geometrik ortalamada artış tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Amfoterisin B için yapılan değerlendirmede ise, *C.lusitanae* (intrinsic dirençli) dışında ilgili antifungale direncin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda yıllar arasında amfoterisin MİK değeri düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Günümüzde fırsatçı mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığının artması, bunun yanı sıra özellikle azol türevlerinin profilaktik olarak yaygın kullanımı, *C.albicans*'ta flukonazole duyarlılığın azalmasıyla birlikte *C.krusei* ve *C.glabrata* gibi *C.albicans* dışı türlerin enfeksiyon etkeni olması sorununu da karşımıza çıkarmaktadır. Özellikle riskli hasta popülasyonunda *Candida* enfeksiyonlarının tedavi planında, tür tanımlaması ve antifungal

Tablo IV. Kandan izole edilen *Candida* türlerinin flukonazol duyarlılığının yıllara göre dağılımı

Candida türleri	2009		2010		2011		2012*	
	R n (%)	DBD n (%)	R n (%)	DBD n (%)	R n (%)	DBD n (%)	R n (%)	DBD n (%)
<i>C.albicans</i>	1	0	1	1	0	0	0	0
<i>C.parapsilosis</i>	2	0	0	0	0	1	0	0
<i>C.tropicalis</i>	0	0	0	0	0	0	2	4
<i>C.glabrata</i>	0	17	0	28	0	18	1	3
Toplam	3 (4.1)	17 (23.3)	1 (0.9)	29 (26.6)	0	19 (19)	3 (9.1)	7 (21.2)

* 2012 ilk altı aylık dönem.

R: Dirençli; DBD: Doza bağlı duyarlı.

Tablo V. Yıllara göre kanda üreyen *Candida* türlerinin flukonazol ve amfoterisin MİK değerlerinin geometrik ortalaması

	MİK değeri			
	2009	2010	2011	2012*
Flukonazol	0.33	0.29	0.28	0.44
Amfoterisin	0.01	0.01	0.10	0.11

* 2012 ilk altı aylık dönem.

duyarlılık testlerinin yapılması önemlidir. Son yıllarda ECIL (European Conference on Infections Leukemia) ve IDSA (Infectious Diseases Society of America) rehberleri, özellikle akut myeloid lösemi (AML) ve myelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında posakonazol, vorikonazol ve itrakonazol gibi azollerı profıktik ve ampirik antifungal seçeneği olarak önermektedir. Hastanemizde özellikle posakonazol, 2010 yılından beri AML ve MDS hastalarında ampirik antifungal tedavide kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, *Candida* türlerinde azol kullanımı ile çapraz direnç gelişebileceği bildirilmiştir⁷⁻⁹. Çalışma döneminde kandan izole edilen yedi (%2.2) *Candida* izolatında flukonazol direnci saptanmıştır. Flukonazol MİK değerinin geometrik ortalamasında, 2012 yılında, 2010 ve 2011 yıllarına göre yükselme tespit edilmiştir. Her ne kadar dirençli suş sayısında artış tespit edilmese de, flukonazolün sık kullanımı, bu değerin artışında majör etken olarak düşünölmektedir. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, *Candida* türlerinde yeni MİK sınır değerlerine göre değerlendirmeler yapıldığında; *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis*'de azollere, *C.glabrata* ve *C.krusei*'de ise ekinokandinlere direncinin arttığı gösterilmiştir¹⁰. Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise, yeni sınır değerler kullanıldığında *C.parapsilosis*'de flukonazol direncinde artış olduğu bildirilmiştir¹¹.

Kayseri'den Atalay ve arkadaşları¹², 97 hastanın kan kültür izolatlarının %92.8'inde flukonazol, tamamında amfoterisin B'ye duyarlılık saptamışlardır. Yine 2010 yılında yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, hastaların kan izolatlarında *C.krusei* dışındaki türlerde azol direnci saptanmazken, izolatların tamamının amfoterisin B'ye duyarlı olduğu belirlenmiştir¹³. Çalışmamızda amfoterisin B için yıllar arasında MİK değeri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Candida türlerinin dağılımına bakıldığında, *C.albicans*'ın %51'lik oranla ilk sırada yer aldığı, kan ve idrar izolatlarında en sık üretilen tür olduğu görölmektedir. *C.albicans* dışı türlerden en çok izole edilenler ise *C.tropicalis* ve *C.parapsilosis* olmuştur. 2005 yılında yayınlanan 39 ülkenin verileriyle hazırlanan Artemis Global Antifungal Sürveyans çalışmasında, 1997-2003 tarihleri arasında *C.albicans* görölme sıklığında yıllar içinde %10-11 gibi bir gerileme saptanmışsa da, yine de en sık (%66.2) karşılaşılan *Candida* türü olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada *C.albicans*'dan sonra en sık görölen türler; *C.glabrata* (%10.2), *C.tropicalis* (%6.3) ve *C.parapsilosis* (%5.6) olmuştur¹⁴.

Kandidemi insidansı Latin Amerika'da sekiz ülkeden 22 hastanede yürütölen çalışmada 0.98/1000 hasta günü olarak hesaplanmıştır. Şili'de 0.32/1000 hasta günü, Arjantin'de 1.75/1000 hasta günü olarak aynı coğrafyadaki ölkelerde belirgin farklılıklar izlenebilmektedir¹⁵. Avrupa'da kandidemi insidansı 0.20-0.38/1000 hasta günü¹⁶ iken, bir Asya ölkesi olan Tayvan'dan yapılan bir çalışmada 0.32/1000 hasta günü olarak saptanmıştır¹⁷. Bizim çalışmamızda kandidemi insidansı Avrupa oranlarına benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda idrarda *C.albicans* %53 ile en çok tespit edilen tür olurken, bunu sırasıyla *C.tropicalis* (%17) ve *C.parapsilosis* (%7) izlemektedir. Kan izolatlarında da *C.albicans* %46 ile ilk sırada yer alırken, bunu *C.parapsilosis* (%26) ve *C.tropicalis* (%13) izlemiştir. Diğer klinik örnekler içerisinde de *C.albicans* ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizden bildirilen bir yayında tür dağılımı; %53.3 *C.albicans*, %14.5 *C.tropicalis*, %12.2 *C.glabrata* ve %6.5 *C.parapsilosis* olarak verilmiştir¹⁸. Çok merkezli bir başka sürveyans çalışmasının

da, hastane enfeksiyonu olduğu bilinen olgulara ait çoğunluğunu kan ve steril vücut sıvılarının oluşturduğu klinik örneklerden izole edilen *Candida* türleri sıklık sırasına göre; %54 *C.albicans*, %15 *C.glabrata*, %12 *C.parapsilosis*, %9 *C.tropicalis*, %3 *C.lusitaniae*, %3 *C.krusei* ve %3 diğer *Candida* türleri şeklinde bir dağılım göstermiştir¹⁹. Bu çalışmalarda tespit edilen *Candida* türlerinin oranları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. *C.albicans* majör etken olma özelliğini sürdürmektedir.

Yapılan çalışmalarda mantar enfeksiyonlarında ilk sırayı *C.albicans* almakla birlikte, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.krusei*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* gibi *C.albicans* dışı türlerle karşılaşma oranı hızla artmaktadır. *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliğin başlıca nedeni flukonazol kullanımındaki artış olarak bildirilmektedir^{1,4,20,21}. *Candida* epidemiyolojisinde değişiklikler, *C.albicans* dışı kandidemi oranlarının, özellikle *C.parapsilosis* insidansının arttığını göstermektedir^{22,23}. Bu çalışmada pediatri yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde en sık, erişkin YBÜ'nde ise ikinci sıklıkla izole edilen türün *C.parapsilosis* olduğu görülmüştür. Erişkin, yenidoğan ve çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada, *C.albicans*'ın tüm yaş gruplarında, olguların %48'inden sorumlu olduğu ortaya konulmuş, *C.parapsilosis* sıklığının ise özellikle çocuklarda artma eğiliminde olduğu saptanmıştır²⁴. 2004 yılında erişkinlerde *C.parapsilosis* salgınını araştıran bir çalışmada, sağlık çalışanlarının %26'sında *C.parapsilosis* ile el kolonizasyonu gösterilmiştir²⁵. Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter (SVK) ve total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanan ve bu nedenlerle sağlık çalışanları ile sık ve direkt teması gerektiren durumlarda, riskin arttığı ifade edilmiş; el hijyenine uyulmamasının kolonizasyona zemin hazırladığı ve böylece hastalara bulaşın dolaylı olarak arttığı vurgulanmıştır²⁵.

Sonuç olarak, bu çalışma ile, hastanemizde giderek artan morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan *Candida* türlerinin, tür tayini ve antifungal duyarlılık paternleri ortaya konulmuştur. Tür düzeyinde *C.albicans*'ın ilk sırada yerini koruduğu, bununla birlikte yoğun bakım ünitelerinde *C.parapsilosis*'in sıklığında artış olduğu dikkati çekmiştir. Duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde; flukonazol halen ilk basamak tedavide kullanılacak bir antifungal olma özelliğini korumaktadır. Buna rağmen tür düzeyinde tanımlanan mantarların mutlaka antifungal duyarlılık testlerinin yapılması, klinisyene tedaviyi planlaması ve sürdürmesi açısından yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9(4): 499-511.
2. Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA. Antifungal agents and susceptibility test methods, pp: 1859-80. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.
3. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37(9): 1172-7.
4. Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006; 6: 21.
5. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D; CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for flukonazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. Drug Resist Updat 2010; 13(6): 180-95.

6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard. CLSI Document M27-A3, 2008. CLSI, Wayne, PA.
7. Müller C, Weig M, Petera J, Walsh TJ. Azole cross-resistance to ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole in clinical *Candida albicans* isolates from HIV-infected children with oropharyngeal candidosis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (2): 338-41.
8. Odds FC, Dams G, Just G, Lewi P. Susceptibilities of *Candida* spp. to antifungal agents visualized by two-dimensional scatterplots of relative growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3): 588-94.
9. Stevens DA, Stevens JA. Cross-resistance phenotypes of fluconazole-resistant *Candida* species: results with 655 clinical isolates with different methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 26(3-4): 145-8.
10. Orasch C, Marchetti O, Garbino J, et al. *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6 year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(7): 698-705.
11. Kazak E, Akin H, Ener B, et al. An investigation of *Candida* species isolated from blood cultures during 17 years in a university hospital. *Mycoses* 2014; 57(10): 623-9.
12. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2012; 28(3): 149-51.
13. Altuncu E, Bilgen H, Çerikçiöğlü N, et al. Neonatal *Candida* infections and the antifungal susceptibilities of the related *Candida* species. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(4): 593-603.
14. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6,5 year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43(12): 5848-59.
15. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-17.
16. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(4): 317-22.
17. 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* 2014; 47(2): 95-103.
18. Ergon MC, Yücesoy M. Evaluation of species distribution of yeasts isolated from intensive care units during the four years period. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39(3): 309-18.
19. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 *Candida* isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001; 39(3): 949-53.
20. Clark TA, Hajjeh R. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(6): 569-74.
21. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1695-703.
22. Miranda LN, Rodrigues ECA, Costa SF, et al. *Candida parapsilosis* candidaemia in a neonatal unit over 7 years: a case series study. *BMJ Open* 2012; 2(4): e000992.
23. Dotis J, Prasad PA, Zaoutis T, Roilides E. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(6): 557-60.
24. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, et al; Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 2009; 123(5): 1360-8.
25. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10): 4468-72.