



Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Antifungal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Blood Cultures

Tuna DEMİRDAL¹(iD), Pınar ŞEN¹(iD), Selçuk KAYA²(iD), Cansu AKSOY AKŞİT¹(iD), Nuray GÜNDOĞDU²(iD)

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Demirdal T, Şen P, Kaya S, Aksoy Akşit C, Gündoğdu N. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi. FLORA 2025;30(4):432-439.

ÖZ

Giriş: Kandidemi invaziv mantar enfeksiyonlarının ek sık görülen klinik tablosu olup önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Bu çalışmada hastanemizde kandidemi etkeni olan *Candida* türlerinin ve antifungal duyarlılık paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemizde Haziran 2016 ile Kasım 2022 tarihleri arasında yatarak izlenen ve en az bir kan kültüründe *Candida* üremesi saptanan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. *Candida* türlerinin izolasyonu ve tiplendirilmesinde konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem BACTEC FX (BD, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Antifungal duyarlılığı belirlemek için E-test stripleri (Etest® Application Guide 16273B - en - 2012/07 bioMérieux, Fransa) ile minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri araştırıldı.

Bulgular: Hastane yatışı sırasında kan kültürlerinde kandidemi üremesi saptanan hastalardan elde edilen ve antifungal duyarlılık testleri çalışılan toplam 59 *Candida* suşuna ait veriler değerlendirildi. Elde edilen üremelerin 17 (%28.8)'si *Candida albicans* iken 42 (%71.2)'si non-*albicans Candida* (NAC) türlerinden oluşmakta idi. *C. albicans* suşlarında azollere duyarlılık oranı yüksek olmakla birlikte ekinokandinlere kıyasla daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.882$). Non-*albicans Candida* türlerinde hem azol hem de ekinokandin duyarlılık oranı, *C. albicans* suşlarına kıyasla daha düşük bulundu ($p=0.019$; $p<0.001$). Hem azol hem de ekinokandin grubu antifungallere duyarlılık oranı en düşük tür *Candida parapsilosis* olarak saptandı. İzole edilen tüm *Candida* suşları içinde amfoterisin B'ye karşı en düşük duyarlılık oranı *Candida glabrata* suşlarında bulundu (%66.7).

Sonuç: Çalışmamızda kandidemi etkenlerinden NAC türlerinin daha fazla izole edildiğini ve antifungal direnç oranlarının *C. albicans*'tan daha fazla olduğunu gösterdik. Elde ettiğimiz bulguların hem bölgesel ampirik ve uygun antifungal tedavi seçiminde hem de farklı merkezlerin kendi verilerini değerlendirmelerinde yol gösterici olacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Antifungal ilaç direnci; Azoller; *Candida albicans*; Ekinokandinler; Kandidemi



ABSTRACT

Evaluation of the Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Isolated from Blood CulturesTuna DEMİRDAL¹, Pınar ŞEN¹, Selçuk KAYA², Cansu AKSOY AKŞİT¹, Nuray GÜNDOĞDU²¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Atatürk Training and Research Hospital, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Türkiye² Clinic of Medical Microbiology, Atatürk Training and Research Hospital, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Türkiye

Introduction: Candidemia is the most common clinical manifestation of invasive fungal infections and is a significant cause of morbidity and mortality. In this study, we aimed to determine the *Candida* species causing Candidemia and antifungal susceptibility patterns in our hospital.

Materials and Methods: Data of patients who were hospitalized in our hospital between June 2016 and November 2022 and who had *Candida* growth in at least one blood culture were retrospectively analyzed. Conventional methods and automated systems, BACTEC FX (BD, USA), were used for the isolation and typing of *Candida* species. Minimum inhibitory concentration (MIC) values were investigated with E-test strips (Etest® Application Guide 16273B - en - 2012/07 bioMérieux, France) to determine antifungal susceptibility.

Results: Data from 59 *Candida* strains obtained from patients with Candidemia growth in blood cultures during hospitalization, on which antifungal susceptibility tests were performed, were evaluated. Of the isolated strains, 17 (28.8%) were *Candida albicans*, while 42 (71.2%) were Non-*albicans Candida* (NAC). Although the sensitivity rate to azoles was high in *C. albicans*, it was lower compared to echinocandins, but the difference was not statistically significant ($p=0.882$). In NAC, both azole and echinocandin sensitivity rates were found to be lower compared to *C. albicans* ($p=0.019$; $p<0.001$). The lowest susceptibility rate to both azoles and echinocandins was found in *Candida parapsilosis*. Among all isolated *Candida* strains, the lowest susceptibility rate to amphotericin B was found in *Candida glabrata* (66.7%).

Conclusion: In our study, we showed that NAC species were isolated more frequently among candidemia agents, and their antifungal resistance rates were higher than *C. albicans*. We believe that these findings will help guide the selection of regionally appropriate empirical antifungal treatments and support other centers in evaluating their own data.

Key Words: Antifungal drug resistance; Azoles; *Candida albicans*; Echinocandins; Candidemia

GİRİŞ

Candida türlerinin kanda saptanması durumu olan kandidemi, invaziv mantar infeksiyonlarının ek sık görülen klinik tablosudur^[1]. İnsanın deri, gastrointestinal ve genital mukozasında mikrobiyotaya elemanı olarak bulunan *Candida* türleri, konak savunma mekanizmasının zayıflamasıyla kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane kaynaklı kan dolaşımı infeksiyonları arasında dördüncü sırada kandidemi yer almaktadır^[2]. İmmünesupresif tedaviler, organ nakilleri, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, santral venöz kateterler ve özellikle uzun süreli yoğun bakım ünitesi yatışları, *Candida* infeksiyonları için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır^[1,2].

İnsanlarda infeksiyona neden olabilen 15'ten fazla *Candida* türü tanımlanmış olmakla birlikte, invaziv kandidiyazis vakalarının %95'inden fazlasında *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* ve

bazı bölgelerde *Candida auris* etken olarak bildirilmektedir^[1]. Hastalarda en sık izole edilen patojen *C. albicans* olmakla birlikte, ampirik antifungal tedavi kullanımındaki artış ve özellikle azol grubu antifungallerin yaygın kullanımı, non-*albicans Candida* (NAC) türlerinin prevalansında belirgin bir artışa yol açmıştır^[1]. Yapılan çalışmalara göre, NAC türlerinin prevalansı %40-60 arasında coğrafi bölgelere göre dünya genelinde belirgin farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika'da *C. glabrata* izole edilen en sık NAC türü iken; Asya'da *C. tropicalis* ve Latin Amerika'da *C. parapsilosis* öne çıkmaktadır^[2]. Avrupa'da ise hem *C. glabrata* hem de *C. parapsilosis* kandidemi vakalarında önemli bir yer tutmaktadır^[2].

Antifungal tedavideki ilerlemelere rağmen kandidemiye bağlı mortalite oranları *Candida* türlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte halen yüksek düzeylerde seyretmektedir^[2]. Bununla birlikte *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılık profilleri ülkeler arasında olduğu kadar, aynı ülke içindeki farklı bölgelerde de belirgin değişkenlik

göstermektedir^[2,3]. Erken dönemde uygun ve etkili ampirik antifungal tedavinin sağlanabilmesi için her sağlık kuruluşunun kendine ait tür dağılımı ve antifungal direnç paternlerini bilmesi, tedavi başarısını artırmada önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde kandidemi etkeni olarak izole edilen *Candida* türlerini ve bu türlerin antifungal duyarlılık profillerini belirlemektir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Haziran 2016 ile Kasım 2022 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tüm servislerde ve yoğun bakımlarda yatarak takip edilen ve en az bir kan kültüründe *Candida* üremesi tespit edilen 59 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Kandidemi risk faktörleri açısından irdelendiğinde; santral venöz kateterizasyon varlığı, immüsupresif tedavi kullanımı, cerrahi operasyon geçirme öyküsü, malignite varlığı, steroid kullanım oranları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve kandidemi saptandığında hastane yatış süresi incelendi. Aynı hastadan izole edilen tekrarlayan suşlar çalışmaya dahil edilmedi. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ile bu türlere ait antifungal duyarlılık profilleri incelenmiştir. *Candida* türlerinin izolasyonu ve tipendirilmesi amacıyla otomatize kan kültür sistemi BACTEC FX (BD, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılmıştır. BACTEC FX (BD, ABD) otomatize kan kültürü sistemi ile pozitif sinyal veren şişelerde yapılan gram boyamada maya hücrelerinin gözlenmesi üzerine, örnekler kanlı agar, EMB agar, Sabouraud Dextrose agar (SDA) ve Potato Dextrose agar (PDA) plak besiyerlerine ekilmiştir. İnkübasyon, kanlı ve EMB agarlarda 37 °C'de, SDA ve PDA besiyerlerinde ise 30 °C'de 24-48 saat süreyle gerçekleştirilmiştir. Maya üremesi saptanan örneklerde konvansiyonel yöntemler (germ tüp testi, Corn-Meal Tween 80 agar üzerinde koloni morfolojisi ve üreaz testi), otomatik sistem (Phoenix™ 100-maya ID, BD, ABD) ve karbonhidrat asimilasyon testleri [API 20 C AUX system (bioMérieux, Fransa)] kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır. Amfoterisin B, vorikonazol, flukonazol, kaspofungin ve anidulafungin duyarlılıklarını belirlemek için morpholinepropanesulfonic acid ile tamponlanmış Roswell Park Memorial Institute 1640 medium plak besiyerinde gradient serit testi kullanılarak (Etest® Application Guide 16273B - en - 2012/07 bioMérieux, Fransa)

minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri araştırılmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyon değeri olarak inhibisyon elipsinin mantar büyümesini %80 inhibe ettiği nokta kabul edilerek, sonuçlar Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) M60 kılavuzunda antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirilmiştir^[4].

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi için Statistical Package for Social Sciences v22.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin analizinde kategorik değişkenler için χ^2 ve Fisher'in kesin testi uygulanmıştır. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Araştırma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır (Tarih: 19.12.2024, Karar No: 0264).

BULGULAR

Hastane yatışı sırasında kan kültürlerinde *Candida* üremesi saptanan hastalardan elde edilen ve antifungal duyarlılık testleri çalışılan toplam 59 *Candida* suşuna ait veriler değerlendirilmiştir. Bu hastaların 27'si kadın iken 32'si erkek hastalardan meydana gelmiştir. Kandidemi risk faktörleri açısından hastalar irdelendiğinde; hastaların %93.2'sinde santral venöz kateter varlığı, %47.4'ünde immüsupresif tedavi kullanımı, %40.6'sında cerrahi operasyon geçirme öyküsü, %27.1'inde malignite varlığı, %6.7'sinde streoid kullanımı mevcuttur. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanım süresi ortalama 35.7 gün, kandidemi saptandığında hastanede yatış süresi ortalama 38.2 gün olarak saptanmıştır. Elde edilen üremelerin 17 (%28.8)'si *C. albicans* iken 42 (%71.2)'si NAC türlerinden oluşmaktadır. Toplam 59 *Candida* suşunun %47.4 (n= 28)'ü *C. parapsilosis*, %28.8 (n= 17)'i *C. albicans*, %10.2 (n= 6)'si *C. glabrata*, %8.5 (n= 5)'i *C. tropicalis*, %5.1 (n= 3)'i *C. krusei* olarak saptanmıştır.

C. albicans suşlarında azollerden flukonazol ve vorikonazole duyarlılık oranları benzer bulunmuştur (Tablo 1). Benzer şekilde ekinokandinlerden kaspofungin ve anidulafungin duyarlılıkları da birbirine benzer olarak bulunmuştur (Tablo 1). *C. albicans* suşlarının ekinokandinlere duyarlılık oranı azollere göre daha yüksek bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0.882).

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

	Üreyen mantar (n= 59, %100)				
	<i>C. parapsilosis</i> (28, %47.4)	<i>C. albicans</i> (17, %28.8)	<i>C. glabrata</i> (6, %10.2)	<i>C. tropicalis</i> (5, %8.5)	<i>C. krusei</i> (3, %5.1)
Antifungal					
Flukonazol	%14.3 (3/18)	%84.6 (11/13)	%20 (1/5)	%100 (1/1)	-
Vorikonazol	%25 (7/28)	%86.7 (13/15)	%60 (3/5)	%80 (4/5)	%100 (2/2)
Kaspofungin	%25 (5/20)	%92.8 (13/14)	%75 (3/4)	%0 (0/5)	%100 (3/3)
Anidulafungin	%54.2 (13/24)	% 93.7 (15/16)	%80 (4/5)	%100 (5/5)	%100 (3/3)
Amfoterisin B	%81.8 (18/22)	%100 (11/11)	%66.7 (2/3)	%100 (1/1)	%100 (2/2)

*Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edildi.

†Amfoterisin B için direnç sınırı değeri olarak MİK ≥ 2 µg/mL kabul edildi.

‡*C. krusei* flukonazole intrinsik dirençli olduğu için duyarlılık sonucu verilmedi.

C. albicans suşlarının tümü amfoterisin B'ye duyarlı olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Non-albicans *Candida* izolatlarında azol grubu antifungallere duyarlılık oranı, *C. albicans* suşlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p= 0.019$). Aynı şekilde, ekinokandin duyarlılığı da NAC türlerinde anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p< 0.001$). Non-albicans *Candida* türleri arasında hem azol hem de ekinokandin grubu antifungalere duyarlılık oranı en düşük tür *C. parapsilosis* olarak saptanmıştır (Tablo 1).

C. parapsilosis azol ve ekinokandin grubu antifungallere karşı oldukça azalmış duyarlılık gösterirken en yüksek antifungal duyarlılık amfoterisin B'ye karşı (%81.8) saptanmıştır. *C. parapsilosis* suşlarında azol ve ekinokandin grubu antifungallere direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p= 0.548$). Diğer *Candida* suşları ile kıyaslandığında, *C. parapsilosis* hem azol grubu hem de ekinokandin grubu antifungallere karşı anlamlı oranda daha düşük antifungal ilaç duyarlılığına sahip olduğu görülmüştür ($p< 0.001$; $p= 0.002$).

C. glabrata suşlarında en yüksek duyarlılık oranı ekinokandin grubu antifungallerde saptanmıştır (Tablo 1). İzole edilen tüm *Candida* suşları içinde amfoterisin B'ye karşı en düşük duyarlılık oranı *C. glabrata* suşlarında bulunmuştur (%66.7).

C. tropicalis suşlarının tümü kaspofungine dirençli iken diğer antifungallere karşı yüksek duyarlılık gösterdiği bulunmuştur (Tablo 1).

İzole edilen *C. krusei* suşları intrinsik dirençli olduğu flukonazol dışında diğer antifungal ilaçların tümüne duyarlıdır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Kandidemi hastane kaynaklı infeksiyonlar arasında önemli bir yer tutmaktadır ve yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalar arasında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır^[5]. İnvaziv hastalık etkeni olan kandida türlerinin dağılımı coğrafi bölgeye, ülkeye hatta hastaneye bağlı olarak değişmektedir^[1,2]. Antifungal gözetim çalışmasında (SENTRY) invaziv mantar infeksiyonlarına en sık neden olan mikroorganizmanın *Candida* türleri olduğu saptanmış ve *Candida* türlerinde de sırasıyla en sık saptanan etkenler *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olarak bildirilmiştir^[6]. En sık etken olarak *C. albicans* bilinmesine rağmen son yıllarda bildirilen çalışmalarda NAC türlerinde artış olduğu görülmektedir^[5]. Amerika Birleşik Devletleri'nde kandidemi epidemiyolojisi üzerine yapılan ve 2019 olgunun irdelendiği bir çalışmada %54.4 oranla NAC türleri, %45.6 oranla ise *C. albicans* türü izole edilmiştir^[7]. Non-albicans *Candida* türlerinde artış nedenleri olarak başta hematolojik malignite varlığı olmak üzere profilakside ve tedavide flukonazol kullanımı, bazı antibiyotikler (piperasilin

tazobaktam, vankomisin), şiddetli immünsupresyon, coğrafi özellikler, total parenteral beslenme, santral venöz kateterlerin kullanımı, komorbiditeler ve ileri yaş gösterilmiştir^[8]. Ülkemizde Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kandidate- milerde kan kültürlerinden en sık izole edilen etken *C. albicans* (%53) iken, bunu *C. parapsi- losis* (%30)'in takip ettiği saptanmıştır^[9]. Benzer şekilde Çiçek Kolak ve arkadaşlarının hastane kaynaklı kandidemileri araştırdıkları çalışmasında kandidemi etkenleri arasında birinci sırada *C. albicans* (%36.3) ikinci sırada *C. parapsilosis* (%22.5), üçüncü sırada *C. tropicalis* (%16.7) türleri olduğu bildirilmiştir^[10]. Bu sonuçlardan farklı olarak Etiz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kandidemi etkeni olarak *C. parapsi- losis*'i ilk sırada (%33.9), *C. albicans*'i ikinci sırada (%27.9), *C. tropicalis*'i ise üçüncü sırada (%16) saptamışlardır^[11]. Bu çalışmaya benzer şekilde Ece ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *C. parapsilosis* (%22.2) en sık etken olarak saptan- mış, bunu sırasıyla *C. albicans* (%11.5) ve *C. tropicalis* (%5.9) izlemiştir^[12]. Yine ülkemizde Er ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalış- mada, kandidemi etkenleri arasında en sık izole edilen türün %33.9 ile *C. parapsilosis* olduğu, bunu %27.5 ile *C. albicans* ve %6.9 ile *C. glabrata*'nın takip ettiği bildirilmiştir^[13]. Çalışmada kandidemili hastaların kan kültürlerinden izole edi- len *Candida* türleri incelendiğinde, NAC türlerinin baskın olduğu (%71.2) saptanmış, en sık izole edilen türün, kontaminasyon kaynakları arasında hiperalimentasyon sıvıları, intravasküler kateterler ve prostetik materyallerin yer aldığı ve biyofilm oluşturarak tıbbi yüzeylere kolayca tutunabilme yeteneğiyle bilinen *C. parapsilosis* (%47.4) olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla *C. albicans* (%28.8) ve *C. glabrata* (%10.2) izlemiştir^[14]. Hem dünya hem de ülkemiz verileri ile kıyaslandığında, çalış- mamızda *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izole edilme oranlarımızın yüksek, *C. albicans* izole edilme oranlarımızın ise daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda NAC türlerinin yüksek oranda izole edilmesi, antifungal direnç gelişimi ve biyofilm oluşumunun klinik önemini göstermek- te, bu durum ampirik antifungal tedavi strateji- lerinin daha dikkatli belirlenmesi gerektiğini gös- termektedir. *C. parapsilosis* izolasyon oranımızın dünya genelindeki ortalamaların üzerinde olması, hastanedeki infeksiyon kontrolü ve kateter kulla- nım politikalarının gözden geçirilmesi gerektiğini

düşündürmektedir. Tedavi algoritmalarının gözden geçirilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin rutin kullanımı, daha başarılı tedavi sonuçlarına katkı sağlayabilir. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin kısaltılması, invaziv araç kullanımının günlük endikasyon değerlendirmesi ve akılcı anti- biyotik kullanımının antifungallere daha dirençli olan NAC ilişkili kandidemi sıklığını azaltmada etkili olarak morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlayacağı kanaatindeyiz.

Kandidemi, yüksek mortalite ve morbidite riski nedeniyle hızlı ve etkili bir biçimde tedavi edilmelidir^[2]. European Confederation of Medical Mycology *Candida* III çok uluslu Avrupa Gözlemsel Kohort çalışması, kandidemiye bağlı genel mor- talite oranını %40.4, atfedilebilir mortalite ora- nını ise yaklaşık %18.2 olarak saptamıştır^[15]. Günümüzde *Candida* türlerinin invaziv mantar infeksiyonlarında sık rastlanan mikroorganizmalar olması nedeniyle profilaktik antifungal tedavi kul- lanımı ve bununla birlikte de antifungal direnç oranları gün geçtikçe artmaktadır^[1]. Bu neden- le, uygun ve etkin antifungal tedavinin erken dönemde başlanabilme ve infeksiyon kontrolünün sağlanması amacıyla, her sağlık kuruluşunun ampirik tedavi yaklaşımını kendi surveyans verileri doğrultusunda, baskın *Candida* türü ve antifungal direnç paternine göre belirlemesi tedavi başarı- sını artırmada kritik öneme sahiptir. Böylelikle, fungemi şüphesi taşıyan veya kan kültüründe maya üreme sinyali tespit edilen hastalarda erken dönemde başlanan ampirik tedavinin mortaliteyi azaltmada etkin olacağı düşüncesindeyiz.

Amfoterisin B, geniş spektrumlu polyen türü antifungal ajan olup, direnç oranları coğrafi bölge- lere göre değişkenlik göstermektedir^[16]. Ülkemizde kandidemi etkenlerinin tür dağılımının ve antifun- gal duyarlılıklarının değerlendirildiği Er ve arkadaş- larının yaptığı çalışmada tüm *Candida* türlerinin amfoterisin B duyarlı olduğu gösterilmiştir^[13]. Kılınçel ve arkadaşları ise kandidemili hastalardan izole edilen tüm *Candida* türlerinde amfoterisin B direncini %7 olarak saptamış; tür bazında ise bu oranları *C. parapsilosis* için %7, *C. albicans* için %9 ve *C. glabrata* için %10 olarak bildir- miştir^[17]. Etiz ve arkadaşları ise tüm izolatlarda %2 oranında amfoterisin B'ye karşı direnç bil- dirmiş, *C. albicans*'ta %3, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'da %0.5 direnç saptamıştır^[11]. Çalışmamızda ise amfoterisin B direnci toplam

izolatlarda %8.4 saptanmış, *C. glabrata*'da %33.3 ve *C. parapsilosis*'te %18.2 olarak saptanmış ve diğer suşların tamamı duyarlı olarak bulunmuştur.

Dünya genelinde NAC türlerinde azol direncindeki artış son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmektedir. İtalya'da 2005-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada *C. glabrata*'nın flukonazol direnci %33 olarak bildirilmiştir^[18]. İtalya ve İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise *C. glabrata*'nın flukonazol direnci %45.6 olarak gösterilmiştir^[19]. European Confederation of Medical Mycology *Candida* III çalışmasında tüm *C. albicans* izolatları flukonazol ve vorikonazole duyarlı olarak bildirilmiş; flukonazol direnci ise *C. tropicalis* suşlarında %4, *C. glabrata* suşlarında ise %12 olarak bildirilmiştir^[15]. Bu çalışmada ise *C. glabrata* flukonazol direnci beş suştan dördünde saptanmış ve ekinokandinlere kıyasla azollere ve amfoterisin B'ye karşı azalmış duyarlılık gösterdiği saptanmıştır. *C. albicans* suşlarında toplam 13 izolatın ikisinde (%15.4) flukonazol direnci, 15 izolatın ikisinde (%13.3) ise vorikonazol direnci saptanmıştır. Ayrıca, beş adet *C. tropicalis* suşunun birinde (%20) vorikonazol direnci gözlemlenmiştir. Özetle, kandidemili hastalardan izole edilen NAC türlerinde, ekinokandinlere kıyasla, azoller ve amfoterisin B'ye karşı antifungal duyarlılığın daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, hastanemizde izole edilen *C. glabrata* ve *C. tropicalis* suşlarının flukonazol ve vorikonazol direnci oranlarının, küresel verilerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ekinokandinlerin etkili bir seçenek olduğu gözlemlenmiş olsa da azollere karşı azalmış duyarlılık gelişmesi, ampirik tedavi seçiminde dikkatli olma ve antifungal duyarlılık testlerinin uygulanma gerekliliğini göstermektedir. Sonuç olarak azol direncindeki bu artış, ekinokandinlerin kandidemilerin ampirik tedavisinde tercih edilmesini ve tedavi sırasında duyarlılık sonuçlarına göre de-eskalasyonun sağlanmasının önemini göstermektedir.

Sitokrom P450 enzimindeki yapısal değişiklikler, *C. krusei*'nin flukonazole karşı doğal direnci mekanizmasını oluşturur^[2]. Vorikonazol duyarlılığı coğrafi farklılıklar gösterse de çalışmamızda tüm *C. krusei* izolatlarının vorikonazole duyarlı olduğu tespit edilmiştir^[2]. Tedavide, ekinokandinler birinci basamak ajanlar olarak önerilirken, klinik olarak

stabil hastalarda tedavi sürecinde vorikonazol ile basamak azaltma yapılması düşünülebilir^[15]. Bu bulgular, vorikonazolün *C. krusei* tedavisinde güvenli bir seçenek olabileceğini ve tedavi protokollerinin lokal direnci paternlerine göre düzenlenmesinin önemini göstermektedir.

Ekinokandinler 1,3- β -D glukon sentezini inhibe ederek etki gösterir ve kandidemi hastalarında ampirik tedavide ilk seçenek olarak önerilen antifungal ajan grubudur^[20]. *C. glabrata*'da ekinokandin direnci 1,3- β -D glukon sentaz üzerinde kodlu olan FKS geninde oluşan nokta mutasyonu nedeniyle gerçekleşmektedir^[20,21]. *C. glabrata*'nın antifungal direnci profilini değerlendiren Amerika Birleşik Devletleri merkezli bir çalışmada, ekinokandin direncinin 2001'de %4.9 iken 2010'da %12.3'e yükseldiği saptanmıştır^[20]. Hastaların %7.9'unda FKS mutasyonu saptanmış ve bu direncin risk faktörü olarak "önceden ekinokandin kullanımı" olması gösterilmiştir^[20]. Ülkemizde ise Özkaya ve arkadaşları kan kültürlerinden izole ettikleri tüm *Candida* suşlarının kaspofungine duyarlı olduklarını bildirmişlerdir^[22]. Aydoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, izole edilen *Candida* suşları arasında en yüksek antifungal direnci oranının %7.4 ile kaspofungine karşı olduğu bildirilmiştir^[23]. Öte yandan, Korkmaz ve arkadaşlarının 2017-2019 yılları arasında kandidemili hastalar üzerinde yürüttükleri çalışmada, anidulafungin ve kaspofungine karşı herhangi bir direnci tespit edilmemiştir^[5]. Çalışmamızda ise tüm *C. tropicalis* izolatlarının kaspofungine dirençli ancak anidulafungine duyarlı olduğu belirlenmiştir. *C. parapsilosis* suşlarında kaspofungin direnci %75, anidulafungin direnci ise %45.8 olarak saptanmıştır. *C. glabrata* izolatlarında ise en yüksek duyarlılık oranı, ekinokandin grubu antifungalde gözlemlenmiştir. Kandidemilerde ampirik tedavide ekinokandinlerin tercih edilmesi ve hasta stabilizasyonu sağlandıktan sonra de-eskalasyonun yapılmaması, *C. parapsilosis* izolatlarında ekinokandin direncinin gelişmesinde etkili olabilir. Ekinokandinlerin yaygın kullanımı, özellikle yoğun bakım ünitelerinde *C. parapsilosis*'in neden olduğu kandidemi vakalarında antifungal direnci oranlarının artışına zemin hazırlayabilir. Bu durumun tedavi yaklaşımlarının periyodik olarak gözden geçirilmesini ve bireyselleştirilmiş antifungal tedavi stratejilerinin uygulanmasının değerini göstermesi açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Kandidemilerde NAC türlerinin baskın hale gelmesi; infeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi, invaziv araç kullanımının azaltılması ve lokal direnç verilerinin ışığında bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu yaklaşımın kandidemiye bağlı mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasında kritik bir öneme sahip olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda antifungal duyarlılık testleri, pratik uygulanabilirliği ve klinik laboratuvar koşullarındaki rutin kullanım sıklığı nedeniyle E-test yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Ancak bu yöntem yarı kantitatif olup, CLSI veya EUCAST tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemlerine kıyasla bazı duyarlılık farkları gösterebilir. Bu durum, özellikle sınırda duyarlılık değerlerine sahip izolatlar için yorumlamayı etkileyebilir. Söz konusu sınırlılık, çalışmanın sonuçlarının genellenebilirliğini kısmen etkilemekle birlikte, elde edilen veriler sahaya yönelik anlamlı çıkarımlar sunmaktadır. Gelecek çalışmalarda referans yöntemlerle karşılaştırılmalı analizler planlanmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 0264, Tarih: 19.12.2024).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: TD, PŞ, SK

Analiz/Yorum: PŞ, CAA, NG

Veri Sağlama: PŞ, CAA, NG

Yazım: PŞ, CAA, NG

Gözden Geçirme ve Düzeltme: TD, SK

Onaylama: TD, PŞ, SK

KAYNAKLAR

- McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:389-413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.007>
- Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S79-S94. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy358>
- Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, Pea F, Sanguinetti M, Tascini C, et al. Invasive *Candida* infection: Epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023;21:957-75. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2240956>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S. CLSI; 2022.
- Korkmaz P, Mistanoğlu Özatağ D, Yalın Ş, Gulcan A, Aslan H. Kandidemide epidemiyolojik özellikler, risk faktörleri ve klinik gidişin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2021;78:517-24. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2021.05926>
- Pfaller MA, Carvalhaes CG, DeVries S, Huband MD, Castanheira M. Elderly versus nonelderly patients with invasive fungal infections: Species distribution and antifungal resistance, SENTRY antifungal surveillance program 2017-2019. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022;102:115627. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115627>
- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695-703. <https://doi.org/10.1086/599039>
- Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: A systematic review. *Int J Infect Dis* 2010;14:e954-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
- Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg* 2013;14:17-22.
- Çiçek Kolak Ç, Erman Daloğlu A, Özihak B, Ögünç D, Günseren F. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkileri. *KLİMİK Derg* 2019;32:250-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
- Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2015;29:105-13.
- Ece G, Samlioglu P, Akkoclu G, Atalay S, Kose S. The evaluation of the distribution of yeast like fungi 'Candida Species' at a tertiary care center in western Turkey. *Int J Med Sci* 2012;9:617-20. <https://doi.org/10.7150/ijms.4707>
- Er H, Özkalay Yılmaz N, Karaca Derici Y, Hancı S, Saba Çoçur Ş. Kandidemi etkenlerinin tür dağılımı ve duyarlılıkları: Hastanemizde ampirik antifungal tedavi politikası değiştirilmeli mi? *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2021;51:150-5.
- Trofa D, Gácser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:606-25. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-08>

15. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, Barać A, Steinmann J, Siváková A, et al. Attributable mortality of candidemia - Results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *J Infect* 2024;89:106229. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106229>
16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
17. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD, Çalışkan E, Öksüz Ş, Öztürk CE ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2018;48:256-63.
18. Mencarini J, Mantengoli E, Tofani L, Riccobono E, Fornaini R, Bartalesi F, et al. Evaluation of candidemia and antifungal consumption in a large tertiary care Italian hospital over a 12-year period. *Infection* 2018;46:469-76. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1139-z>
19. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013;51:4167-72. <https://doi.org/10.1128/JCM.01998-13>
20. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigoza C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: Clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013;56:1724-32. <https://doi.org/10.1093/cid/cit136>
21. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007;10:121-30. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2007.04.002>
22. Özkaya E, Çalışkan A, Kirişçi Ö, Tümer S. Son üç yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2016;46:63-8.
23. Aydoğan S, Samadzade R, Maçın S, Türk Dağı H, Fındık D. Pandemi döneminde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Mantar Derg* 2022;13:105-10. <https://doi.org/10.30708/mantar.1192975>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Cansu AKSOY AKŞİT
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
İzmir, Türkiye
E-posta: cansuaksoy97@gmail.com