

# Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Nur Efe-İris, Muret Ersöz-Arat, Funda Şimşek, Taner Yıldırım

**Özet:** Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastaların kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tür düzeyinde tiplendirilmesi ve antifungallere duyarlılıklarını belirleyerek hastanemizin YBÜ'lerindeki direnç profilini ortaya koyabilmek amacıyla Ocak 2005-Ekim 2007 arasındaki dönemde yoğun bakım ünitelerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 37 *Candida* suşu çalışmaya alındı. Hastalarda aynı materyalden elde edilen mükerrer suşlar değerlendirmeye alınmadı. İzolatların çoğu hemokültürlerden (%70), daha az oranlarda da batın sıvısı (%18.9), dren (%8.1) ve kateterden (%3) izole edildi. Suşların çoğunluğunu *C. albicans* (%43) oluşturunuyordu. İdentifikasyonda Sabouraud dekstroz agarda koloni morfolojileri, germ tüp testi, yarı otomatize identifikasyon sistemi ve ID 32 C kitinden yararlanıldı. İzolatların amfoterisin B, flukonazol, 5-flusitozin, itrakonazol ve vorikonazole duyarlılıkları araştırıldı. Antifungal duyarlılıklar, ATB Fungus 2 kiti ile çalışıldı. *Candida* suşlarının tümü amfoterisin B ve vorikonazole duyarlı bulundu. 5-flusitozin, flukonazol ve itrakonazole direnç oranları sırasıyla; %5, %19 ve %19 olarak saptandı. Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarla kıyaslandığında yoğun bakım hastalarında üreyen *Candida* izolatlarında azol direnci yüksek bulunmadı.

**Anahtar Sözcükler:** Yoğun bakım ünitesi, *Candida* izolatları, antifungal duyarlılıklar.

**Summary:** Distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from patients in intensive care units. With the aim of the determination of antifungal resistance profile of our intensive care unit patients, isolated *Candida* strains as infection agents were collected and their identification and antifungal susceptibility tests were performed. From January 2005 through October 2007, 37 *Candida* strains were obtained from intensive care units. Recurrent isolates which were obtained in the same patient and same material were excluded. Most of the species were isolated from blood (70%), followed by abdominal fluid (18.9%), drain (8.1%) and catheter (3%). Most of the strains were *C. albicans* (43%). Isolates were identified by using Sabouraud dextrose agar according to their colony morphologies, germ tube test, semi-automated identification system and ID 32 C commercial kit. The antifungal susceptibility of the isolates to amphotericin B, fluconazole, 5-flucytosine, itraconazole and voriconazole was tested. Antifungal susceptibilities were tested by using ATB Fungus 2 commercial kit. All the isolates were susceptible to amphotericin B and voriconazole. The resistance to 5-flucytosine, fluconazole and itraconazole was 5%, 19% and 19% respectively. Azole resistance of *Candida* strains which isolated from our intensive care unit wasn't high comparing with the other results of our country.

**Key Words:** Intensive care unit, *Candida* isolates, antifungal susceptibilities.

## Giriş

İnfeksiyonlara eğilimi artmış hasta grubu içeren yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mantarlar, fırsatçı patojenler olarak giderek artan oranlarda izole edilmektedir (1). Mantar enfeksiyonlarına YBÜ'lerde yatan hastalarda, altta başka neden olmaksızın da sıkça rastlanmaktadır. Ancak antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter varlığı, total parenteral beslenme, malignite, immünosüpresyon, ağır yanıklar, diyabet, böbrek yetmezliği gibi faktörler de *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır (1,2).

Tüm mantar enfeksiyonları içinde *Candida* türleri en sık izole edilen türlerdir. *Candida* türleri deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem florasının elemanıdır. *C. albicans* en fazla olmak üzere *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* florada bulunan türlerdir. *Candida* türlerine bağlı gelişen invazif enfeksiyonlar çoğunlukla hastanın kendi florasında kolonize olan *Candida* türlerinden köken alır, yani endojendir (2,3).

*Candida* türlerinin antifungal ajanlara duyarlılıkları farklıdır (4). *C. albicans* günümüzde kandidemilerden en sık izole edilen türdür (5).

Kandidemiye bağlı mortalite oranı %10-49 arasında olup, ortalama %35 olarak bildirilmektedir (6). Kan kültürü pozitifliğinden sonra uygun antifungal tedaviye başlamada gecikmenin mortalite oranını artıran bir faktör olduğu gösterilmiştir (7). Bu nedenle kandidemi etkenlerinin antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi uygun tedavi seçiminde çok önemlidir.

Bu çalışma, YBÜ'lerde yatan hastaların kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tür düzeyinde tiplendirilmesi ve amfoterisin B, vorikonazol, 5-flusitozin, flukonazol ve itrakonazole duyarlılıklarını belirleyerek hastanemizin YBÜ'lerdeki direnç profilini ortaya koyabilmek amacıyla planlanmıştır.

## Yöntemler

34'ü yoğun bakım yatağı olmak üzere, toplam 808 yatağı bulunan hastanemizde 1 Ocak 2005-20 Ekim 2007 arasındaki dönemde Reanimasyon Ünitesi, Dahiliye YBÜ, Cerrahi YBÜ, Nöroloji-Beyin Cerrahisi YBÜ ve Yenidoğan YBÜ'de yatan

**Tablo 1. İzole Edildikleri Materyallere Göre *Candida* Türlerinin Dağılımı**

Tür	Hemokültür	Batın Sıvısı	Dren	Kateter
<i>C. albicans</i> (n=16)	11	2	3	
<i>C. tropicalis</i> (n=8)	3	5		
<i>C. parapsilosis</i> (n=8)	8			
<i>C. sake</i> (n=2)	1			1
<i>C. krusei</i> (n=1)	1			
<i>C. glabrata</i> (n=1)	1			
<i>C. famata</i> (n=1)	1			
Toplam (n=37)	26 (%70)	7 (%18.9)	3 (%8.1)	1 (%3)

hastalardan izole edilen *Candida* suşları çalışıldı. Aynı hastadan aynı materyallerden izole edilen mükerrer suşlar ve tür düzeyinde belirlenemeyen izolatlar çalışmaya alınmadı. *Candida*'lar hemokültür, batın sıvısı, dren ve kateterden izole edildi. İdrar izolatları, kültürlerdeki üreme yoğunluğu ve hastanın kliniği ile birlikte infeksiyon etkeni olarak değerlendirilmedi ve çalışmaya alınmadı. Örneklerin ilk izolasyonlarında %5 koyun kanlı agar, EMB, mannitol salt agar, Sabouraud dekstroz agar (SDA) kullanıldı. Kan kültürleri BacT-Alert (bioMerieux) sisteminde 7 gün izlenmiştir. *Candida*'ların tiplendirilmesinde SDA'daki koloni morfolojileri, germ tüp testi ve ID 32 C (bioMerieux) ticari kitinden yararlanıldı. Antifungal duyarlılık testi ATB Fungus 2 (bioMerieux) kitiyle çalışıldı.

### Sonuçlar

37 adet *Candida* suşu izole edildi, dağılımları şöyledi: 16 *C. albicans*, 8 *C. tropicalis*, 8 *C. parapsilosis*, 2 *C. sake*, 1 *C. krusei*, 1 *C. glabrata*, 1 *C. famata*. *Candida*'ların 25'i Reanimasyon Ünitesi, 8'i Cerrahi YBÜ, 3'ü Dahiliye YBÜ, 1'i Nöroloji-Beyin Cerrahisi YBÜ, 1'i Yenidoğan YBÜ'den izole edilmiştir. Materyallerin 26'sı hemokültür, 7'si batın sıvısı, 3'ü dren, 1'i kateter kaynaklıydı. İzole edildikleri materyale göre *Candida* türlerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. *C. albicans* suşlarının 16'sı (%100), *C. tropicalis* (n=8) ve *C. parapsilosis* (n=8) suşlarının hepsi (%100), diğer türlerin de 5'i (%100) amfoterisin B'ye duyarlı bulunmuştur. *C. albicans* (n=6), *C. tropicalis* (n=2) *C. parapsilosis* (n=3) suşlarından test edilebilen toplam 11 izolattan hepsi (%100) vorikonazole

duyarlı bulundu. *C. albicans* suşlarının 14'ü (%88), *C. tropicalis* suşlarının 6'sı (%75), *C. parapsilosis* suşlarının 8'i (%100), diğer türlerin de 2'si (%40) flukonazole duyarlı bulunmuştur. *C. albicans* suşlarının 15'i (%93), *C. tropicalis* suşlarının 7'si (%88), *C. parapsilosis* suşlarının 8'i (%100), diğer türlerin de 5'i (%100) 5-flusitozine duyarlı bulunmuştur. *Candida* suşlarında antifungal duyarlılık sayısı ve oranları ise Tablo 2'de gösterilmektedir.

### İrdeleme

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, invazif girişimlerdeki artış ve bu infeksiyonlara duyarlı yaşlı popülasyonun artışı YBÜ'lerdeki *Candida* infeksiyonlarının en önemli nedenleridir (1).

Çalışmamızda YBÜ'lerden gelen klinik örneklerden en sık, %43 oranıyla *C. albicans* izole edilmiştir. Bunu *C. tropicalis* (%22) ve *C. parapsilosis* (%22) izlemektedir. Benzer çalışmalara bakıldığında *C. albicans* ve *C. tropicalis*'in ilk sıralarda olduğu görülmektedir (8-15).

*Candida* türlerinin antifungal ajanlara duyarlılıkları değişkendir (6,7). Antifungal duyarlılık yöntemleri arasında farklılıklar bulunmakla birlikte ATB Fungus 2 kiti standard mikrodilüsyon yöntemiyle karşılaştırıldığında itrakonazol hariç %90'ın üzerinde uyumlu bulunmuştur (16). Özellikle antifungal profilaksiler ve azol türevlerinin yoğun kullanımları *C. albicans* ve *C. tropicalis* türlerinde azalmaya neden olurken azollere dirençli *C. glabrata* ve *C. krusei* türlerinde artışlara yol açmıştır. Yine de günümüzde *C. albicans* en sık izole edilen türdür (5).

Flukonazol, etki spektrumunun genişliği ve toksisitesinin az olması nedeniyle yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajandır. Ancak yanlış indikasyonlarda ve uygun olmayan dozlarda kullanımı nedeniyle önceden duyarlı olduğu bilinen suşlarda direnç geliştiği bildirilmiştir (1,6). Çalışmamızda *C. parapsilosis* suşlarında flukonazol direnci saptanmadı. Tüm *Candida* suşlarında %19, *C. albicans* suşlarında %12, *C. tropicalis* suşlarında ise %25 flukonazol direnci saptanmıştır.

**Tablo 2. *Candida* Suşlarında Antifungal Duyarlılık Sayı ve Yüzdeleri**

Tür	Amfoterisin B		Vorikonazol*		Flukonazol		Itrakonazol		5-Flusitozin	
	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di
<i>C. albicans</i>	16	0	6	0	14	2	13	3	15	1
<i>C. tropicalis</i>	8	0	2	0	6	2	6	2	7	1
<i>C. parapsilosis</i>	8	0	3	0	8	0	8	0	8	0
Diğer Türler**	5	0			2	3	3	2	5	0
Toplam (%)	37 (100)	0	11 (100)	0	30 (81)	7 (19)	30 (81)	7 (19)	35 (95)	2 (5)

\* Vorikonazol duyarlılığı 11 izolatta test edilebildi.

\*\* *C. sake* (n=2), *C. krusei* (n=1), *C. glabrata* (n=1), *C. famata* (n=1).

Zer ve Balcı (13) YBÜ'den çeşitli materyallerden izole ettikleri *Candida* suşlarında Etest® yöntemiyle %27 flukonazol direnci saptarken, Ay ve Tuğrul (17) boğaz salgılarından izole ettikleri *Candida* suşlarında buyyon mikrodilüsyon yöntemi ile %9.3 flukonazol direnci bildirmişlerdir. Yenişehirli ve arkadaşları (8)'nin, Arıkan ve arkadaşları (9)'nin, Bakır ve arkadaşları (10)'nin yaptığı üç farklı çalışmada ise flukonazol direnci saptanmamıştır. Bu üç çalışmada da duyarlılık araştırılmasında Etest® yöntemi kullanılmıştır. İtalya'dan bildirilen bir çalışmada flukonazol direnci %2.4, Tayvan'dan bildirilen diğer bir çalışmada ise %30'dur (19,20). Ülkemizde flukonazol direncinin bölgelere göre farklılık gösterdiği ve yıllar içinde arttığı görülmekte olup %0-27 arası direnç oranları bildirilmiştir (8-10,13,17).

Amfoterisin B'ye karşı direnç gelişimi oldukça nadirdir (1). Çalışmamızda *Candida* suşlarında amfoterisin B direnci saptanmamıştır. Benzer şekilde ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda Yenişehirli ve arkadaşları (8), Ay ve Tuğrul (17), Bakır ve arkadaşları (10) da amfoterisin B direnci bildirmeyen Zer ve Balcı (13) YBÜ'deki hastalardan izole ettikleri *Candida* suşlarında %19.5 amfoterisin B direnci bildirmişlerdir. Antifungal duyarlılıkların belirlenmesinde çalışmamıza benzer şekilde ATB Fungus 2 kitini kullanan Fındık ve Tuncer (21) nozokomiyal fungal infeksiyon etkenlerinin duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında amfoterisin duyarlılığını %100 olarak bildirmişlerdir. Adiloğlu ve arkadaşları (22) da ATB Fungus 2 kiti ile çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *Candida* kökenlerinde amfoterisin B direnç oranını %2.6 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda itrakonazol direnci *C. albicans* suşlarında ve tüm *Candida* suşlarında %19 oranında saptanırken *C. tropicalis*'te %25 olarak bulundu, *C. parapsilosis* suşlarında ise itrakonazol direnci saptanmadı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ise Arıkan ve arkadaşları (9) direnç saptamazken Yenişehirli ve arkadaşları (8) mikrodilüsyon yöntemi ile 2 suşta itrakonazole doza bağımlı duyarlılık olduğunu bildirmişlerdir. Kiremitçi ve arkadaşları (23) Etest® yöntemi ile *Candida* suşlarında %17.6'lık direnç bildirirken Kuzucu ve arkadaşları (12) bir yıl içinde hemokültürlerden izole ettikleri *Candida* türlerinde Etest® yöntemi ile itrakonazol direncini %31 olarak bildirmişlerdir.

Flusitozin, toksisitesinin fazla olması nedeniyle kullanımı kısıtlı bir antifungaldir. Çalışmamızda flusitozin duyarlılığı yüksek bulunmuştur. *C. albicans* suşlarında flusitozin direnci %5, *C. tropicalis*'te %12, tüm *Candida* suşlarında %5 iken, *C. parapsilosis* suşları flusitozine duyarlı bulunmuştur. Zer ve Balcı (13) ise *Candida* suşlarında flusitozin direncini %20 olarak bildirmişlerdir. İspanya'dan 153 *Candida* suşu ile yapılan bir çalışmada ise flusitozin direnci saptanmamıştır (24). Adiloğlu ve arkadaşları (21) ATB Fungus 2 kiti ile araştırdıkları flusitozin direnç oranını %2.6 olarak bildirmişlerdir. Fındık ve Tuncer (21) de yine ATB Fungus 2 kiti ile YBÜ nozokomiyal infeksiyon etkeni olan izolatlarda %3.4 flusitozin direnci bildirmişlerdir.

Çalışmamızda vorikonazole duyarlılık sadece 11 suşta araştırılmış ve hepsi de duyarlı bulunmuştur. Brezilya'dan bildirilen bir çalışmada vorikonazolün in vitro aktivitesinin, itrakonazol, flukonazol ve amfoterisin B'den yüksek olduğu belirtilmiştir (25). Pfaller ve arkadaşları (26) 1586 *Candida*

izolatını içeren çalışmalarında *C. glabrata*'da %93, *C. krusei*'de %100 vorikonazol duyarlılığı bildirmişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda izole edilen *Candida* suşlarının tümünün amfoterisin B'ye, çalışılan 11 suşun tamamının vorikonazole duyarlı olduğu saptanırken, flusitozine %5, itrakonazole %19 direnç saptanmıştır. YBÜ'lerimizde *Candida* izolatlarına ilk basamak tedavisi olarak başlanan flukonazole ise %19 oranında direnç saptanmıştır.

YBÜ'lerde *Candida*'lar önemli infeksiyon etkenleri arasında yer aldığından ve bazı türlerin sahip oldukları direnç özelliklerinden dolayı bu izolatlar tiplendirilmeli ve antifungal ajanlara duyarlılıkları belirlenmelidir.

### Kaynaklar

1. Kauffmann CA. The changing landscape of invasive fungal infections: epidemiology, diagnosis and pharmacologic options. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl. 1): S1-2
2. Büke Ç. Yoğun bakım birimlerinde mantar infeksiyonları epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Klimik Derg* 2007; 20(Suppl. 2): 28-9
3. Krause W, Matheis H, Wulf IC. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969; 1(7595): 598-9
4. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2656-74
5. Pfaller MA, Dielema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, The SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from pediatric and adult patients with blood stream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3): 852-6
6. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37(5): 634-43
7. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(9): 3640-5
8. Yenişehirli G, Bulut Y, Günday E. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* suşlarında antifungallere duyarlılık. *Ankem Derg* 2007; 21(3): 146-9
9. Arıkan S, Arslan Ş, Haşçelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde kan kültürlerinde izole edilen mayaların antifungal ajanlara in vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 2001; 35(3): 433-41
10. Bakır M, Çerikçioğlu N, Barton R, Yağcı A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006; 114(9): 601-10
11. Süzük S, Ürünal B, Balaban N. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve ilk beş sırada yer alanların antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2004; 34(4): 238-43
12. Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Derg* 2007; 29(2): 115-9
13. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2002; 32(3-4): 230-4
14. Altunçekiç A, Mahli A, Karabıyık L, Coşkun D, Arman D. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde görülen mantar infeksiyonları [Özet]. *Klimik Derg* 2005; 18(Suppl.): 295
15. Güler NC, Tosun İ, Bayramoğlu G, et al. Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesindeki çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candi-*

- da cinsi mantarlar [Özet]. *Klimik Derg* 2007; 20(Suppl. 2): 97-8
16. Durussel C, Parreno D, Nougier L, Monnin V, Zambardi G, Bille J. Comparative study of various methods, NCCL M27-A2, EUCAST and ATB Fungus 2 (bioMérieux) for the in vitro antifungal susceptibility testing of *Candida* sp. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(Suppl. 3):112-3
  17. Ay G, Tuğrul M. *Candida* infeksiyonlarına duyarlı hastalardan soyutlanan *Candida*'ların ve virulans faktörlerinin belirlenmesi, antifungal duyarlılıklarının araştırılması [Özet]. *Klimik Derg* 2005; 18(Suppl.): 326
  18. Özer B, Tatman-Otkun M, Meriç D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesindeki hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı. *İnfeksi Derg* 2006; 20(3): 165-70
  19. Tortorano AM, Prigitano A, Biraghi E, Viviani MA, FIMUA-ECMM Candidemia Study Group. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidemia in Italy: in vitro susceptibility of 375 *Candida albicans* isolates and biofilm production. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(4): 777-9
  20. Lu JJ, Lee SY, Chiueh TS. In vitro antifungal susceptibility testing of *Candida* blood isolates and evaluation of the E-test method. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37(6): 335-42
  21. Fındık D, Tuncer İ. Nosocomial fungal infections in a teaching hospital in Turkey: identification of the pathogens and their antifungal susceptibility patterns. *Turk J Med Sci* 2002;32: 35-8
  22. Adiloğlu KA, Şirin C, Cicioğlu B, Can R, Demirçi M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Adnan Menderes Üniv Tıp Fak Derg* 2004; 5(3): 33-6
  23. Kiremitçi A, Duman G, Akgün Y. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri. *İnfeksi Derg* 2006; 20(1): 37-40
  24. Rodriguez-Tudela JZ, Cuenza-Estrella M. A multicenter study on fungemia caused by yeasts in Spain. *Rev Clin Esp* 1999; 199(6): 356-61
  25. Passos XS, Costa JR, Aranjó CR, *et al.* Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* species blood stream isolates from a Brazilian tertiary care hospital. *Mycopathologia* 2007; 163(3): 145-51
  26. Pfaller MA, Diekema D, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. *J Clin Microbiol* 2003; 41(4): 1440-6