

Mantar İnfeksiyonları; Etken Dağılımı ve Tedavi Cevabı

Fungal Infections; Species Distribution and Treatment Response

Uğur KOSTAKOĞLU¹, Gürdal YILMAZ², İftihar KÖKSAL²

¹ Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

ÖZET

Giriş: Mantar infeksiyonları sıklıkla hızlı ilerleyen, yaşamı tehdit edici, tanınması zor ve antifungallere dirençli olabilen infeksiyonlardır. Son yıllarda bu infeksiyonlarla sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde görülen mantar infeksiyonları, etken dağılımı ve antifungal tedaviye cevabının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Klinik örneklerde mantar tespit edilen hastaların tıbbi kayıtları, demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, invaziv prosedürleri, tedavileri ve tedavi cevapları incelendi. Elde edilen suşlar germ tüp testi, klamidospore oluşumu ve API 20C AUX ticari kiti ile tanımlandı. Antifungal duyarlılık mikrodilüsyon ve E-test yöntemleriyle araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 110 hastada tespit edilen 125 mantar üremesi incelendi. Hastaların 61'i kadın, 49'u erkek olup iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların %37.3 (41/110)'ü anestezi yoğun bakım ünitesinde, %18.2 (20/110)'si dahiliye servisinde, %44.5 (49/110)'i diğer servislerde yatmaktaydı. Hastaların %24.5'inde kandidemi, %75.5'inde kandidüri saptandı. İncelenen toplam 125 suşun 83'ü idrar kültüründen, 12'si kan kültüründen, 15'i ise hem idrar hem de kan kültüründen izole edildi. İzole edilen suşların tür dağılımı incelendiğinde; %59.2 (74/125)'si *Candida albicans*, %15.2 (19/125)'si *Candida tropicalis*, %12.8 (16/125)'i *Candida parapsilosis*, %4.8 (6/125)'i *Candida krusei*, %4 (5/125)'ü *Trichosporon asahii*, %1.6 (2/125)'si *Candida kefyr* iken, %2.4 (3/125)'ü birer izolatla *Candida glabrata*, *Candida lipolytica* ve *Candida lusitanae* idi. Antifungal tedaviye cevap oranı %89.5 olarak saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız izole edilen mantar türlerinin tanımlanmasının önemini göstermektedir. Aynı zamanda mantar infeksiyonlarını tedavi etmek için mantar kültürü sonuçlarının yanı sıra altta yatan hastalığın özellikleriyle birlikte klinik bulguların da büyük önem taşıdığını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antifungal duyarlılık; *Candida*; Mantar infeksiyonları

SUMMARY

Fungal Infections; Species Distribution and Treatment Response

Uğur KOSTAKOĞLU¹, Gürdal YILMAZ², İftihar KÖKSAL²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Recep Tayyip Erdogan, Rize, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Karadeniz Technical, Trabzon, Turkey

Introduction: Fungal infections are rapidly progressive, life threatening, difficult to recognize and resistant to antifungals. In recent years, these infections are frequently encountered. It is aimed to determine the fungal infections and the distribution of fungal species seen in our hospital, and the antifungal treatment response of the patients.

Materials and Methods: Data collected from the medical records of the patients with fungal strains included demographic characteristics, underlying diseases, invasive procedures, treatment and outcome. The strains were identified through germ tube test, clamdi spor formation and a commercial kit labeled API 20C AUX. Antifungal susceptibility was investigated by microdilution and E test methods.

Results: A total of 125 fungal strains isolated from the patients (61 female and 49 male) were evaluated. 37.3% of the patients included in our study were hospitalized in the anesthesiology-reanimation intensive care unit, 18.2% of them in the internal medicine unit, and 44.5% of them in other units. Of patients' clinics, 24.5% was found to be consistent with candidemia and 75.5% with candiduria. The distribution of the strains isolated from both clinical samples is as follows: 59.2% (74/125) of the strains was *Candida albicans*, 15.2% (19/125) was *Candida tropicalis*, 12.8% (16/125) was *Candida parapsilosis*, 4.8% (6/125) was *Candida krusei*, 4% (5/125) was *Trichosporon asahii*, 1.6% (2/125) was *Candida kefyr*, 2.4% (3/125) was *Candida glabrata*, *Candida lipolytica* and *Candida lusitanae*, each with one isolate. Antifungal treatment response rate was 89.5%.

Conclusion: Our results show the importance of defining the fungal agents isolated at the level of species. It is also emphasized that clinical findings along with the fungal culture results and the characteristics of the underlying disease are of great importance in deciding how to treat fungal infections.

Key Words: Fungal Infections; *Candida*; Antifungal sensitivity

GİRİŞ

Son yıllarda tıbbi teknolojiye gelişmeler, cerrahi ve tedavi tekniklerinin de gelişmesine neden olmuş ve hastaların daha uzun süre yaşatılabilirliğini sağlamıştır^[1]. Kanserli, büyük ameliyat geçiren, damar içi kateter uygulanan, malnütrisyonlu, diyabetli, organ nakli olan hastaların ve immünsüpresif ilaç kullanan hastaların sayısı giderek artmaktadır^[1]. Çoğu immünkompromize olan bu hastaların tüm fırsatçı infeksiyonlara olduğu gibi mantar hastalıklarına da duyarlılığı artmaktadır^[2]. Bu hastalarda mantar infeksiyonları; sıklıkla hızlı ilerleyen, yaşamı tehdit edici, tanınması zor ve bazen var olan mantar ilaçlarına dirençli infeksiyonlardır^[3]. Bu infeksiyonların sıklığı artarken bilinen etkenlere de yenileri eklenmektedir^[4]. Günümüz-

de bağışıklığı baskılanmış hastalardan elde edilen mantarlar geniş bir yelpazeye yayılma eğilimi göstermektedir^[3]. Hekimin tedaviye çabuk geçebilmesi açısından klinik mikoloji laboratuvarlarında mantarların hızlı tanımı önem taşımaktadır^[4]. Günümüzde hastalık etkeni olarak ayrılan mantar çeşitlerinin giderek artmasına karşın tanı için sunulan ticari kitler ancak çok sınırlı bir mantar yelpazesinde iş görebilmektedir. Bu nedenle özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda doğru ve hızlı tanı yöntemleri geliştirmeye çalışılmaktadır^[4]. Mantarların antifungal maddelere duyarlılık çalışmalarında birçok sorun ortaya çıkmaktadır^[3]. Mantarlarda yapı değişiklikleri olması, gelişme koşullarında ve hızlarında farklar bulunması antifungal maddeler için in vitro duyarlılık deneylerinin yorumlanmasında güçlüklerle neden olmaktadır^[3,4].

Bu çalışmada, hastanemizde görülen mantar enfeksiyonları, etken dağılımı ve hastaların antifungal tedaviye cevabının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatmakta olan hastalardan retrospektif olarak bir yıllık dönemde kan ve/veya idrar kültürlerinde mantar tespit edilen hastalar analiz edildi. Kan kültürü için Bactec otomatize sistem (Bactec 9240, Becton Dickinson) kullanıldı. Üreme sinyali veren kan kültürü şişelerinden alınan örnekler Gram boyama ile incelenip tomurcuklanan ve/veya hif yapısı olan mantar hücreleri görüldüğünde alınan materyallerin Sabouraud dekstroza agar 0.01 mL'lik steril özeyle seyreltme ekim yöntemi ile pasajları yapıldı. Elde edilen mantar suşları çalışma süresince -80°C'de saklandı. Çalışma sonunda saklanan suşlar Sabouraud dekstroza agarda tekrar üretildi. Mantarların tür tanımlaması API 20C AUX (Bio Merieux, France) ticari kiti kullanılarak yapıldı. Tür tanımlaması yapılan tüm suşlar ve *Candida albicans* ATCC-10231 suşu pirinç ekstresi-Tween 80 agarda üretilerek morfolojik görünümüne göre değerlendirildi. Hastalara ait klinik ve demografik veriler, yapılan invaziv işlemler, laboratuvar sonuçları, verilen antifungal tedaviler, tedavilerin başlanma zamanı, tedaviye cevap durumu, mortalite gelişimi ve 28 günlük mortalite bilgileri kaydedildi. Bu bilgiler hasta dosyaları, enfeksiyon kontrol komite verileri ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyon notları kullanılarak elde edildi.

İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanılmış olup, anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ düzeyi alındı.

BULGULAR

Çalışmamızda 110 hastada tespit edilen 125 mantar üremesi incelendi. Hastaların 61'i kadın, 49'u erkek olup iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların %37.3 (41/110)'ü anestezi yoğun bakım ünitesinde, %18.2 (20/110)'si dahiliye servisinde, %44.5 (49/110)'i diğer servislerde yatmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. İncelenen toplam 125 suşun 83'ü idrar kültüründen, 12'si kan kültüründen, 15'i ise hem idrar hem de kan kültüründen izole edildi. Yirmi yedi hastaya kan dolaşımı enfeksiyonu, 19

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş ortalaması	36.3 ± 26.1
Servis dağılımı	n (%)
Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi	41 (%37.3)
Dahiliye	20 (%18.2)
Diğer servisler	49 (%44.5)
Altta yatan hastalık	49 (%44.5)
KBY	15 (%13.6)
İmmünesüpresif hastalık	9 (%8.2)
Prematürite	8 (%7.3)
Diabetes mellitus	4 (%3.6)
Mental motor retardasyon	4 (%3.6)
Konjestif kalp yetmezliği	4 (%3.6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3 (%2.7)
Bening prostat hipertrofisi	2 (%1.8)
Altta yatan hastalığı olmayan	61 (%55.5)
Uygulanan invaziv girişim	n (%)
İdrar sondası	99 (%90.0)
Periferik vasküler kateter	71 (%64.5)
Santral venöz kateter	45 (%40.9)
Operasyon	39 (%35.5)
Dren	36 (%32.7)
Trakeostomi	23 (%20.9)
Ventrikülo-Peritoneal şant	1 (% 0.9)

K: Kadın, E: Erkek, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

hastaya da üriner sistem enfeksiyonu tanısı kondu. İzole edilen suşların tür dağılımı incelendiğinde; %59.2 (74/125)'si *Candida albicans*, %15.2 (19/125)'si *Candida tropicalis*, %12.8 (16/125)'i *Candida parapsilosis*, %4.8 (6/125)'i *Candida krusei*, %4 (5/125)'ü *Trichosporon asahii*, %1.6 (2/125)'sı *Candida kefir* iken, %2.4 (3/125)'ü birer izolatla *Candida glabrata*, *Candida lipolytica* ve *Candida lusitanae* idi. Kan kültüründen en sık izole edilen suş *C. albicans* (%40.7) iken, ikinci sıklıkta *C. parapsilosis* (%29.6), üçüncü sıklıkta *C. krusei* (%11.1) idi. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen suşun *C. albicans* (%64.3), ikinci sıklıkta *C. tropicalis* (%17.3), üçüncü sıklıkta *C. parapsilosis* (%8.2) olduğu saptandı.

Kandidemili hastaların 19 (%70.4)'una, kandidüri hastaların 19 (%22.9)'una antifungal tedavi

başlanmıştı. Hastaların 14'ünde lipozomal amfoterisin B (3-5 mg/kg), altısında klasik amfoterisin B (0.5 mg/kg), dördünde amfoterisin B lipid kompleks (5 mg/kg) ve 14'ünde flukonazol (6-12 mg/kg) kullanılmıştı. Kandidemili hastalarda tedavi süresi kültür negatifliği sonrası 14 gün olarak belirlendi. Kandidürili hastalarda ise tedavi süresi 7-14 gün olarak belirlendi. Antifungal tedavilerin üçünde lipozomal amfoterisin B'den flukonazole, ikisinde flukonazolden lipozomal amfoterisin B'ye değişiklik yapılırken birinde ise ateş, döküntü ve nefrotoksik yan etki nedeniyle klasik amfoterisinden lipozomal formuna geçildiği saptandı. Klinik cevap bir hasta dışında 3-10 günde alınmış olup, tedavi üç hasta dışında 7-21 günde sonlandırılmıştı. Tedaviye cevap oranı %89.5 (34/38) olarak saptandı. Tedavi alan kandidemili olgularda tedavi başarı oranı %84.2 (16/19) iken, tedavi alan kandidürili olgularda tedavi başarı oranı %94.7 (18/19) idi. Çalışmaya alınan hastaların 28 günlük takiplerinde 10'unda mortalite gözlemlendi. Kandidemili hastaların üçü öldü. Tedavi almayan kandidemili hastaların 28 günlük takiplerinde hiçbirinde mortalite görülmedi. Kandidürili hastalarda tedavi verilen grupta bir hasta ölürken, tedavi verilmeyen grupta altı hasta 28 günlük takipte primer yatış nedenine bağlı olarak öldü. Mortalite en fazla anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde (%5.5) olup, mortal seyreden olgularda izole edilen suşların dördü *C. albicans*, dördü *C. tropicalis*, biri *C. parapsilosis* ve biri *C. krusei* idi.

TARTIŞMA

İmmün sistemi baskılanmış olan kişilerde fırsatçı infeksiyonlara yol açan mantarlar ekzojen olarak doğada, endojen olarak mikroflorada yaygın olarak bulunur. Mantar infeksiyonlarının patogenezi, mukozaya yüzeylerine yapışma ve burada çoğalarak dokuya nüfuz etme ve altta yatan dokuda bir yangı cevabı oluşturma şeklindedir. Bu süreç, mantarın çimlenme borusu ve hif oluşumu ve enzim (fosfolipazlar ve proteinazlar) üretimi gibi hastalık yapıcı birçok özelliği ile konağın duyarlılığına bağlıdır. Bu etkileşimin sonucu ya kolonizasyon ya da klinik bulguların eşlik ettiği infeksiyonla sonuçlanabilir^[5]. Mantarların sadece izole edilmiş olması tedavi için yeterli değildir. Tedavi için bazı bulguların desteklenmesi gerekir. Örneğin; orofarenksin alt kısmında gelişmiş gastrointestinal sistem kan-

didiyazlarında, desendan yolla direkt inokülasyon sonucu gelişmiş bronkopnömonilerde, çoğunlukla üriner kateter aracılığıyla gelişmiş üriner sistem kandidiyazlarında dışkı, balgam ve idrar kültürlerindeki üremelerin kolonizasyon ve kontaminasyon olma olasılığının yüksekliği nedeniyle anlamları çok düşük olduğundan klinik bulgulara ve destekleyici tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Dolayısıyla mantar hastalıklarının klinik verileri ile laboratuvar bulgularının çok iyi bilinmesi ve laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında doğru yaklaşımların yapılması tedavi gecikmelerini ya da gereksiz tedavileri önleyecektir^[3-6]. Kandidemili hastalarımızın sekizine antifungal tedavi başlanmamıştı. Bu hastalara antifungal tedavi başlanmaması hastaları takip eden hekimlerin hastanın klinik durumunun iyi olmasından dolayı infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istememesi ve hastanın kan kültürü sonucuna dikkat etmemesinden kaynaklanıyordu. Ancak literatürde geçici kandidemi sonrası uzun dönemde ciddi mantar infeksiyonları da rapor edilmiştir^[7,8]. Bizim hastalarımızın uzun dönem takiplerinin olmaması çalışmanın kısıtlayıcı yönüdür.

Kültürde izole edilen kandidaların anlam ifade edebilmesi için, klinik bulguların olması veya aynı örnekten birden fazla sayıda aynı türün izole edilmesi gerekmektedir^[4,6]. Bu da mantar kültürü için alınan materyallerden elde edilen mantarların tür düzeyinde tanımlanarak bildirilmesi zorunluluğunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, tür düzeyinde tanımlama son yıllarda infeksiyon etkeni olarak tedaviye dirençli türlerin görülme sıklığının artması nedeniyle, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve klinik relapsların değerlendirilmesinde de yararlı olmaktadır^[3,4].

Son yıllarda kandida infeksiyonlarının insidansındaki artışa paralel olarak pek çok yeni antifungal ajan kullanıma girmiş ve bunların profilaksi ve tedavide kullanımları giderek yaygınlaşmıştır^[7,8]. Bu infeksiyonların tedavisinde sıklıkla azoller, ekinoکانdinler, klasik amfoterisin B ve lipozomal amfoterisin B kullanılmaktadır^[9]. Özellikle triazol grubu antifungal ajanların sık kullanılmasıyla hem *C. albicans* dışındaki türlerde artış hem de antifungal ajanlara dirençte artış saptanmış ve bütün bunların sonucunda antifungal ajanların in vitro duyarlılıklarını ölçen testler daha da önem kazanmış ve buna yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır^[9,10].

Literatürde mantar infeksiyonlarının gelişiminin birçok risk faktörü ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu faktörler içinde en önemlileri; geniş spektrumlu antibakteriyel ajan kullanımı, steroid tedavisi, travma, cerrahi, stres, immün sistem bozuklukları, diabetes mellitus ile deri, orofarenks, gastrointestinal sistem ülserasyonları ve invaziv girişimler olarak sıralanmaktadır. Yoğun bakım ünitelerine yatmanın başlı başına risk faktörü olduğu da kabul edilmektedir^[2,3,11].

Kandida türlerinin nozokomiyal karakter kazandığı son iki dekada, en sık yol açtıkları nozokomiyal infeksiyonlar kandidemi ve kandidürüdür. Ayrıca hastalık oluşmasında esas mekanizmanın endojen değil ekzojen olduğunun ve hastadan hastaya, hastadan personele ya da personelden hastaya geçtiği moleküler yöntemler kullanılarak gösterilmiştir^[19]. İzlediğimiz hastaların %37.3'ü anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatmakta olup, hastaların %44.5'inin altta yatan bir hastalığı mevcuttu. Uygulanan invaziv girişimler arasında birinci sırada idrar sondası (%90); ikinci ve üçüncü sırada periferik ve santral venöz kateter uygulanması olduğu saptandı. Bu sonuçlar nozokomiyal mantar infeksiyonu gelişimiyle ilişkili literatür bilgileriyle uyumlu idi^[2,3,11,12].

Mantar infeksiyonlarında *C. albicans* ve *C. tropicalis* klinik örneklerden izole edilen en önemli patojenler olup, non-albicans *Candida* türleri ile olan mantar infeksiyonlarının sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir^[12]. Önceleri nozokomiyal mantar infeksiyonlarındaki etkenlerin sıralamasında *C. albicans*'ın oranı %60-70 ile ilk sırada yer alırken, bugün bu oran %40'lara kadar düşerek yerini non-albicans *Candida* türlerine bırakmıştır^[2,4,5]. Yapılan çalışmalarla azol türevlerinin profilaktik amaçla verilmesinin, *C. albicans* kolonizasyonunu azaltmasına karşın non-albicans *Candida* türlerinde artışa neden olduğu saptanmıştır^[13]. Obata ve arkadaşları, 25 yıllık dönemde 64.296 materyali değerlendirmiş olup materyallerde fungal etken pozitiflik oranını %40 olarak saptamışlardır. İzole edilen mantarların %53.8'i *C. albicans* olup %46.2'si non-albicans *Candida* olarak saptanmıştır. En sık izole ettikleri suşları sırasıyla *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* olarak bildirmişlerdir^[14]. Çalışmamızda kan ve idrar materyalinden en sık izole edilen suşlar

birinci sıklıkta *C. albicans* (%59.2), ikinci sıklıkta *C. tropicalis* (%15.2), üçüncü sıklıkta *C. parapsilosis* (%12.8) olup non-albicans *Candida*'ların oranı %40.8 olarak bulunmuştur. Sadece kandidate miler değerlendirildiğinde; en sık izole edilen suş *C. albicans* (%40.7), ikinci sıklıkta *C. parapsilosis* (%29.6) ve üçüncü sıklıkta *C. krusei* (%11.1) olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız literatür bulgularına benzerdir. Ancak *Candida* türlerinin sıklık sırasında farklılıklar mevcuttur. Sıklık sırasındaki bu değişim, coğrafi bölgenin, hastanenin ve insanın mantar florası ile izah edilebilir.

Bu infeksiyonların tedavisi için kullanılan anti-fungal ilaçlara direnç giderek artmaktadır. Literatürde *C. krusei* suşlarında flukonazole, *C. lusitanae* ve *C. tropicalis* suşlarında amfoterisin B'ye direncin artmakta olduğu bildirilmektedir^[6]. Yirmi altı ülkenin 40 hastanesinin katıldığı 20.900 *Candida* susunda yapılan bir çalışmada, *C. albicans*'ın %99'u, *C. glabrata*'nın %67'si, *C. tropicalis*'in %90'ı ve *C. parapsilosis*'in %94'ü flukonazole duyarlı olarak saptanmıştır^[15]. Çalışmamızda görülen kandidemi ve kandidüri olgularında verilen tedavilerde lipozomal amfoterisin B veya flukonazol tercih edilmiş olup klinik yanıt bir hasta dışında 3-10 günde gelişmiştir. Tedavi süresi 34 hastada 10-21 gün arasında uygulanmıştır. Uygun tedaviye rağmen bir hasta tedavinin ikinci gününde klinik yanıt açısından değerlendirilemeden, üç hasta ise klinik yanıt alındıktan sonra tedaviyi tamamlayamadan kaybedilmiştir. Tedaviye cevap oranı %89.5 (34/38) olarak saptanmıştır. Tedavi alan kandidemili olgularda tedavi başarı oranı %84.2 (16/19) iken, tedavi alan kandidürlü olgularda tedavi başarı oranı %94.7 (18/19) olarak bulunmuştur. Literatürde nozokomiyal mantar infeksiyonlarında bildirilen tedavi başarı oranlarına göre çalışmamızda elde ettiğimiz başarı oranları oldukça yüksektir. Bu dirençli suşlarımızın olmamasına bağlı olabilir. Klinik cevap için etken *Candida* türü, persistant nötropeni ve flukonazol duyarlılığı önemli prediktörler olarak bildirilmektedir^[16]. Yapılan çalışmalarda antifungal tedavinin başarısını belirlemede konağa ilişkin faktörlerin önemli rolü olduğu belirtilmektedir^[12,17]. Akova ve arkadaşları, antifungal duyarlılık sonuçlarının klinik başarı ile korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında ciddi hastalığı olan kişilerdeki kandida infeksiyonlarının

tedavi başarısının, infekte eden suşun duyarlılığı kadar, altta yatan hastalığın etkili tedavi edilebilmesine de bağlı olduğunu vurgulamaktadırlar^[17].

Sonuc olarak, izole edilen mantar türlerinin tanımlanması ve altta yatan hastalığın özellikleriyle birlikte klinik bulguların değerlendirilmesi antifungal tedavinin başarısında önemli etmenlerdir. Bunun nedenleri arasında, in vitro duyarlılık testlerinde karşılaşılan sorunlar ve kompleks hastalarda tedavinin başarısını açıklamada karşılaşılan zorluklar, farklı türlerin tedaviye farklı yanıt vermeleri, farklı türlerin antifungal direnç geliştirme özellikleri ve referans antifungal duyarlılık testlerinin dirençli suşları saptamadaki sorunları sayılabilir. Bu nedenle hastane kaynaklı mantar infeksiyonlarında etkenlerin tür düzeyinde belirlenmesi ve duyarlılık paternlerinin izlenmesinin yanı sıra gelişebilecek infeksiyonlarda klinik bulgular ve altta yatan hastalığın özellikleri de göz önüne alınarak uygun tedavinin erken başlanması hasta morbidite ve mortalitesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. İskender S, Yılmaz G, Köksal İ. An examination of health-care-associated infections in elderly patients. *Turk J Med Sci* 2017;47(6):1693-8.
2. Lockhart SR, Diekema DJ, Pfaller MA. The epidemiology of fungal infections. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds). *Clinical Mycology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2009:1-14.
3. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56.
4. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID Guideline for Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Diagnostic Procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:9-18.
5. Warren NG, Shadomy HJ. *Candida cryptococcus and other yeasts of medical importance*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington DC: ASM Press, 1995:723-37.
6. Agrawal S, Hope W, Sinko J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:45-53.
7. Khan MU, Ali S, Baig MA, Rafiq MA, Vasavada BC, Khan IA. *Candida parapsilosis endocarditis 8 months after transient candidemia*. *Int J Cardiol* 2007;118(2):e58-9.
8. Huang MT, Lee PI, Teng RJ, Yau KI. *Perinatal candidiasis and transient maternal candidemia: report of one case*. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39(4):264-7.
9. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. *Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease*. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:25-35.
10. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. *Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with Candida bloodstream infection: correlation with outcomes*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:707-14.
11. Pfaller MA. *Epidemiology and control of fungal infections*. *Clin Infect Dis* 1994;19:8-13.
12. Edwards JE, Filler S. *Current strategies for treating invasive candidiasis: emphasis on infections in nonneutropenic patients*. *Clin Infect Dis* 1992;14:106-13.
13. Moral AR, Tümbay E, Ulusoy B, Aksoy N, Çevik A, İnci R. *Multidisipliner yoğun bakım hastalarında fungal kolonizasyon ve flukonazol profilaksinin etkisi*. *Türk Anesteziyol Reanim Cemiy Mecm* 1994;22:236-40.
14. Obata S, Hirata Y, Sunakawa K, Inoue M. *An epidemiological study for fungus isolation during the twenty-five year periods from 1976 to 2000 in Kitasato University Hospital*. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75(10): 863-9.
15. Meis J, Petrou M, Bille J, Ellis D, Gibbs D and the Global Antifungal Sance Group. *A global evaluation of the susceptibility of Candida species to fluconazole by disk diffusion*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36(4):215-23.
16. Arikan S, Akova M, Hayran M, Özdemir O, Erman M, Gür D, Ünal S. *Turkey correlation of in vitro fluconazole susceptibility with clinical outcome for severely ill patients with oropharyngeal candidiasis*. *Clin Infect Dis* 1998;26(4):903-8.
17. Akova M, Hayran M, Arikan S, Gür D, Ünal S. *Antifungal duyarlılık sonuçlarının klinik başarı ile korelasyonu*. *ANKEM Dergisi* 1995;9(2):140.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Uğur KOSTAKOĞLU

Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Rize-Türkiye

E-posta: ugurkostakoglu@yahoo.com