



**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN FLUKONAZOL DİRENÇLİ *CANDIDA***  
***PARAPSİLOSİS* SUŞLARINDA KLONAL VE KLİNİK İLİŞKİ**

**Dr. Cihan SEMET**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa–2021**



**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN FLUKONAZOL DİRENÇLİ *CANDIDA***  
***PARAPSİLOSİS* SUŞLARINDA KLONAL VE KLİNİK İLİŞKİ**

**Dr. Cihan SEMET**

**Danışman: Doç. Dr. Esra KAZAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2021**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Taksonomi.....	2
Fenotipik Özellikler ve İdentifikasyon.....	2
Epidemiyoloji.....	5
Klinik Özellikleri .....	5
Patojenite ve Virulans Özellikleri .....	7
Antifungal Duyarlılık .....	10
Gereç ve Yöntem.....	12
Bulgular.....	16
Tartışma ve Sonuç.....	39
Kaynaklar.....	54
Teşekkür.....	68
Özgeçmiş.....	69

## ÖZET

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında kandidemiler 4. sırada yer almakta ve bunların %50'den fazlasında etken olarak *C. albicans* saptanmıştır. Ancak son yıllarda *albicans* dışı *Candida*'lar da artmaktadır. Özellikle yenidoğan ve cerrahi yoğun bakım birimlerinde *C. parapsilosis*'in ve *C. glabrata*'nın artan sıklıkla izole edildiği bildirilmektedir. Bu durum ampirik ve kanıtlanmış antifungal seçimini etkilemektedir. Son çalışmalar, *C. parapsilosis* kandidemi insidansının %7-24 oranında arttığını göstermiştir. Özellikle invazif girişimlerin artışı, port ve benzeri kalıcı kataterlerin kullanımının yaygınlaşması, uzun yatış süreleri, antibiyotik kullanımının artması, total parenteral nutrisyon (TPN) desteklerinin çoğalması bu insidans artışı nedenleri arasında sayılmaktadır. *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemilerde mortalite diğer kandidemilere göre düşük olsa da etken hastanede salgın yapabilir, yatış süresinin uzamasına, katater değişimine neden olabilir, en kısa sürede uygun ve etkili antifungal tedavi başlanmasını gerektirir. Kandidemilerde uygun, ampirik tedavinin bir an önce başlanmasının mortalite ve yatış süresini etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle hastalarda kandidemi riskini, mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek, etkenlerin tür tayini, duyarlılık profillerinin bilinmesi yararlıdır. Hastalarda uygun ve etkili tedaviye hızla başlanması için hastane veya bölümde epidemiyolojinin bilinmesi önemlidir. Ayrıca antifungal tedavilerin giderek yaygın kullanılması, dirençli etkenlerin ortaya çıkabilmesi, hasta profillerindeki değişim bu konularda yeni çalışmalara ihtiyaç doğurmaktadır.

Bu çalışmanın amacı laboratuvarımızda, kan kültürlerinden izole edilen flukonazol dirençli *C. parapsilosis* tür kompleksi suşları arasında genotipik ilişki ve belirlenmesi ve bu suşlarla enfekte hastaların özellikleri ve klinik seyrinin incelenmesidir.

Çalışmada 1997-2019 yılları arasında, flukonazol dirençli 88 *C. parapsilosis* kandidemisi tanılı hasta değerlendirildi. 30. gün mortalitesi %21.5 (n=19) olarak bulundu. Risk faktörlerine bakıldığında kemoterapi almanın

mortalitesi arttığı görüldü. İstatistiksel olarak santral venöz kateterin (SVK) çekilmesinin ve antifungal tedavi seçiminin mortalite üzerinde etkisi anlamlı bulunmadı. 88 suştan, izole edilebilen 47 suş genotipik olarak mikrosatellit yöntemi ile analiz edildi. Bu suşlar içinde, altı farklı genotip tespit edilmiş olup, en küçük ağaç yolu çizimi ve dendogram değerlendirilmesi neticesinde esas olarak iki farklı grup halinde kümelendikleri gösterilmiştir. Aynı dönemde, aynı klinikte yatan hastalarda aynı genotipe sahip etkenler tespit edilmiş ve etkenin endojen kaynaklı olmasından ziyade, çevre kaynaklı yayıldığı düşünülmüştür.

Bu sonuçlar ile *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemi görülen, genel durumu kötü ve altta yatan hastalıkları fazla olan hasta grubunda kataterlerin çekilmesinin bir süre ertelenebileceği, in vitro dirençli olmasına karşın flukonazol veya ekinokandin seçeneklerinin tedavide tercih edilebileceği, *C. parapsilosis* salgınlarından şüphelenildiği durumlarda salgın analizinde mikrosatellit analiz yönteminin uygun bir seçenek olarak düşünülebileceği gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *C. parapsilosis*, fungemi, direnç, risk faktörleri.

## SUMMARY

### **Clonal Relationship In Fluconazole Resistant *Candida parapsilosis* Strains Isolated From Blood Cultures**

Candidemias take the 4th place in nosocomial bloodstream infections and *C. albicans* has been detected as the agent in more than 50% of them. However, in recent years, non-albicans *Candida* are also on the increase. It has been reported that *C. parapsilosis* and *C. glabrata* are isolated with increasing frequency, especially in neonatal and surgical intensive care units. This affects empirical and proven antifungal selection. Recent studies have shown that the incidence of *C. parapsilosis* candidemia increases by 7-24%. Especially the increase in invasive interventions, widespread use of ports and similar permanent catheters, long hospitalization periods, increased use of antibiotics, and the increase in total parenteral nutrition (TPN) support are among the reasons for this increase in incidence. Although mortality in candidemia due to *C. parapsilosis* is lower than other candidemias, the agent may cause an epidemic in the hospital, prolong the hospitalization period, cause catheter change, and require appropriate and effective antifungal treatment as soon as possible. It is known that initiating appropriate empirical treatment as soon as possible affects mortality and length of stay in candidemias. For this reason, it is useful to determine the risk of candidemia, the factors affecting mortality, the determination of the factors and their susceptibility profiles. It is important to know the epidemiology in the hospital or department for the rapid initiation of appropriate and effective treatment in patients. In addition, the widespread use of antifungal treatments, the emergence of resistant agents, and the change in patient profiles call for new studies on these issues.

The aim of this study is to determine and determine the genotypic relationship between fluconazole-resistant *C. parapsilosis* strains isolated from

blood cultures in our laboratory, and to examine the characteristics and clinical course of patients infected with these strains.

Eighty-eight fluconazole-resistant patients diagnosed with *C. parapsilosis* candidemia between 1997 and 2019 were evaluated in the study. 30th day mortality was found as 21.5% (n = 19). Considering the risk factors, it was seen that the mortality of receiving chemotherapy increased. Statistically, the effect of withdrawal of central venous catheter (CVC) and choice of antifungal therapy on mortality was not significant. 47 strains that can be isolated from 88 strains were genotypically analyzed by microsatellite method. Six different genotypes were identified among these strains, and it was shown that they were clustered in two different groups as a result of the smallest tree path drawing and dendrogram evaluation. In the same period, factors with the same genotype were identified in patients hospitalized in the same clinic and it was thought that the agent was spread by environmental rather than endogenous origin.

With these results, the withdrawal of catheters may be delayed for a while in the patient group with candidemia due to *C. parapsilosis*, whose general condition is poor and with high underlying diseases, fluconazole or echinocandin treatment may be preferred for treatment despite in vitro resistance, and in epidemic analysis in cases where *C. parapsilosis* outbreaks are suspected. It has been shown that microsatellite analysis method can be considered as a suitable option.

**Key words:** *C. parapsilosis*, fungemia, resistance, risk factors.

## GİRİŞ

*Candida* türleri insanlarda hastalık oluşturan fırsatçı mantarlar arasında birinci sırada olup, nozokomiyal enfeksiyonların %10-15'ine neden olmaktadır (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da yapılan sürveyans çalışmalarına göre *Candida* türleri, kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen patojenler arasında %8-10 oran ile dördüncü sırada yer alır (2,3). Bu türler içinde *Candida albicans*, en fazla izole edilen tür olup, bunu çoğunlukla *Candida parapsilosis* ya da *Candida glabrata* izler (4). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, genellikle ikinci sırada izole edilen tür *C. parapsilosis* tür kompleksidir (5-8)

*Candida parapsilosis* tür kompleksi izolatları fenotipik olarak ayırt edilememekle birlikte, genotipik olarak heterojendir. Genetik farklılık gösteren suşlar, 2005 yılına kadar *C. parapsilosis* tür kompleksi içinde üç grupta toplanırken (Grup I, II, II), son yıllarda yapılan moleküler çalışmalarla bu grupların farklı türler olduğu anlaşılmıştır. Bu türler polimeraz chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ve internal transcribed spacer (ITS) gen dizi analizi gibi yöntemlerle ayrılarak; *C. parapsilosis* sensu stricto (Grup I), *Candida orthopsilosis* (Grup II) ve *Candida metapsilosis* (Grup III) olarak adlandırılmışlardır. Yapılan çalışmalar bu türlerin virülans özellikleri ile antifungal duyarlılık paternlerinin birbirinden farklı olduğunu ortaya koymaktadır (9,10). "Infectious Diseases Society of America" (IDSA) kılavuzunda *C. parapsilosis* tedavisi için öncelikli tedavi olarak flukonazol (BIII), eğer ekinokandin başlanmışsa, klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınmışsa mevcut ekinokandinin devamı önerilmektedir (11).

*Candida parapsilosis* tür kompleksi içindeki türler rutin mikrobiyolojik yöntemlerle birbirinden ayırt edilememekte, yeni türlerin düşük oranda da olsa (~%5) klinik örneklerden izole edildiği bildirilmektedir (12-15). Ülkemizde *C. orthopsilosis* ve *C. metapsilosis* izolasyon oranları ile ilgili veriler sınırlıdır (16-18).

*C. parapsilosis* tür kompleksi, hastanemizde kan örneklerinden ikinci sıklıkta izole edilen *Candida* türüdür ve flukonazol direncinin beklenenden yüksek olduğu saptanmıştır (19). Ancak bu tür kompleksi içindeki türlerin



hastanemizdeki dağılım oranları ve türe özgü direnç oranları ile ilgili lokal epidemiyolojik verilerimiz bilinmemektedir.

Bu çalışmamızda, laboratuvarımızda kan kültürlerinden izole edilen flukonazol dirençli *C. parapsilosis* tür kompleksi suşları arasında genotipik ilişki ve belirlenmesi ve bu suşlarla enfekte hastaların özellikleri ve klinik seyrinin incelenmesi amaçlanmıştır.

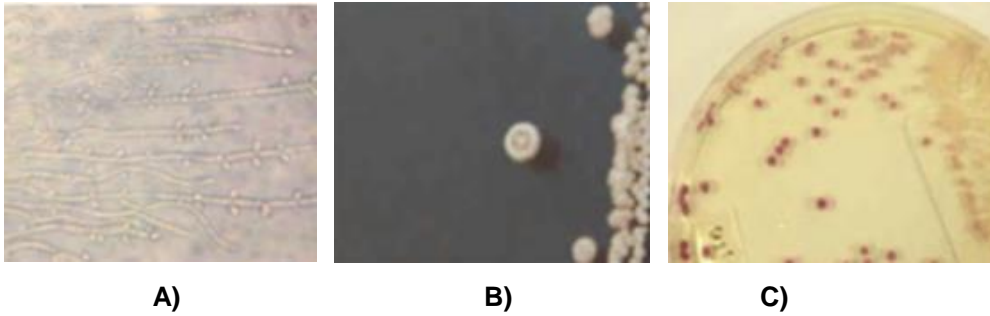
## Taksonomi

*Candidalar*, mantarlar alemi içinde yer alan Ascomycota bölümüne ait *Saccharomycetales* takımına bağlı bir cinstir. Halen *Candida* cinsi içerisinde 200'e yakın tür bulunmaktadır. Yaklaşık 200 türün beşi (*C. albicans*, *C. parapsilosis* kompleks, *C. tropicalis*, *C. glabrata* kompleks, *C. krusei*) insan enfeksiyonları ile ilişkili en sık izole edilen türlerdir. Filogenetik çalışmalar *Candida* cinsine bağlı birçok türün aslında morfolojik olarak birbirinden ayrılamayan ve filogenetik açıdan yakın olan türler içeren tür kompleksleri olduğunu ortaya koymuştur (20). *Candida parapsilosis* de içinde üç farklı grup olan bir tür kompleksi olarak kabul edilmekte iken, Tavanti ve ark. (21)'inin genotipik yöntemlerle yaptıkları çalışmada bu tür kompleksini oluşturan grupların bağımsız birer tür olarak kabul edilebilecek kadar birbirinden farklı olduklarını ispatlamışlardır. Yeni kabul edilen türler grup I için *Candida parapsilosis* (sensu stricto), grup II için *Candida orthopsilosis*, grup III için *Candida metapsilosis* olarak adlandırılmışlardır.

## Fenotipik Özellikler ve İdentifikasyon

*Candida parapsilosis* komplekse ait türler beyaz-krem rengi, üzerileri düzgün, kimi zaman dantelimsi bir görünüm sergileyen koloniler oluştururlar (22, 23). Sabouraud dekstroz agar ve kromojenik besiyerlerindeki koloni morfolojileri Şekil 1 B ve C'de gösterilmiştir. Rutin primer besiyerinde üreyen maya hücreleri mikroskop altında oval şekildedir (2,5-4 X 3-8 µm) (13). Tomurcuklanan (blastokonidiya oluşturan) bu hücreler özellikle antimikrobiyal

bir maddeye maruz kaldıklarında pleomorfik şekillerde izlenebilirler (13). Kapsülsüz ve hareketsizdirler. Mısır unlu besiyerinde, oda sıcaklığında, 72 saatte blastokonidiya tek ya da küçük gruplar halinde pseudohifler boyunca izlenebilirler (Şekil 1A) (23, 13). Göreceli olarak kısa olan bu pseudohifler eğri büğrü yapıları ile göze çarparlar. Bu türde “dev hücreler” olarak adlandırılan büyük hif elemanları görülebilmektedir. Mayaların kesin tür tayini için, çoğu kez biyokimyasal özelliklerini değerlendirebilecek testler uygulanarak, manuel veya otomatize cihazlarla okunmaktadır. Oksijen varlığında, belirli bir karbonhidratı tek karbon kaynağı olarak kullanabilme yeteneğini ölçen karbonhidrat asimilasyon testleri mayaların identifikasyonunda kullanılan esas yöntemdir (13). Karbonhidrat asimilasyon testlerini kullanan çok sayıda ticari kit mevcuttur. Asimilasyon testleri dışında değişik karbonhidratları fermentasyon yeteneği, üreaz veya fenol oksidaz gibi değişik enzimleri üretebilme yeteneği, %0.1 sikloheksimid varlığında üreyebilme gibi farklı fenotipik özelliklerin değerlendirilmesi identifikasyona yardımcı olmaktadır. *Candida parapsilosis* türlerinin fermentasyon ve asimilasyon profillerine baktığımızda, glukozu fermente ederken, laktozu fermente edemezler. (24). Bazı kökenler sükroz, maltoz ve trehaloz fermentasyonu yaparlar. Glukoz, laktoz, maltoz, trehaloz, D-ksiloz, L-arabinoz, ribitol, D-mannitol ve sükroz yıkımını gerçekleştirirler, ancak potasyum nitrat, laktoz, raffinöz, inositol, salisin, D-arabinoz yıkımını gerçekleştirmezler (24, 25). Fenotipik yöntemler türler arasında ve içinde mevcut olan varyasyonlar yüzünden kimi zaman yetersiz olsalar da, günlük rutin mikrobiyoloji laboratuvarları için önemli bir yere sahiptirler. *C. parapsilosis*'e ait bazı fenotipik özellikler Tablo 1 ve 2 'de gösterilmiştir (23, 13)



**Şekil-1:** *C. parapsilosis* kompleks A) Mısır unu tween 80 besiyerindeki görüntüsü B) SDA besiyerindeki koloni görünütüsü C) Kromojenik agar koloni görüntüsü (24 Numaralı kaynaktan alınmıştır).

**Tablo-1:** *Candida parapsilosis* kompleksin değişik karbonhidratları asimilasyon ve fermentasyon yeteneği

Asimilasyon		Fermentasyon			
Glukoz	+	Eritritol	-	Glukoz	+
Maltoz	+	Ribitol	+,y	Maltoz	-
Sukroz	+	Galaktitol	-	Sukroz	-
Laktoz	-	D-Mannitol	+	Laktoz	-
D-Glukonat	+,y	D-Glucitol	+	Galaktoz	-
DL-Laktat	-	Sorboz	+,y	Trehaloz	-
2-K-D-Glukonat	+	Melezitoz	+	Laktoz	-
D-Glukuronat	-	L-Arabinoz	+	Galaktoz	-
Galaktoz	+	D-Arabinoz	-	Trehaloz	-
Melibiyoz	-	D-Riboz	d		
Sellobiyoz	-	L-Ramnoz	-		
N-A-D-Glukozamin	+	Çözünebilen nişasta	-		
α-M-D-Glukozid	+	Raffinoz	-		
Inositol	-	Trehaloz	+		
D-Ksiloz	+	D-Glukozamin	d		
Dulcitol	-	Gliserol	+		

+ Pozitif, - Negatif, d Değişken, y Yavaş

**Tablo-2:** *Candida parapsilosis* kompleksin diğer fenotipik özellikleri

Germ tüp oluşumu	-
37°C'de üreme	+
Kapsül, çini mürekkebi ile boyanma	-
Klamidyaspor oluşumu	-
Yalancı veya gerçek hif oluşturma	+
Sıvı besiyerinde zar oluşturma	-
Üreaz	-
KNO <sub>3</sub> kullanımı	-
Fenol oksidaz	-
Askospor oluşumu	-
% 0.1 Sikloheksimid varlığında üreme	-

+ Pozitif, - Negatif

## Epidemiyoloji

Sağlıklı kişilerin florasında bulunabilen *C. parapsilosis* kompleks ilk defa 1928 yılında tanımlanmıştır (19). Bu mantar 1990'lara dek klinik olarak önemi çok az olan, patojenitesi düşük bir tür olarak kabul edilmekle birlikte, günümüzde hastanede yatan hastalarda *C. albicans*'ın ardından, izole edilen en sık ikinci tür haline gelmiştir. *Candida* türlerinin hemen hepsi dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. *Candida*'larınandidaların seksenden fazla türü olduğu bilinmektedir, fakat bunların küçük bir bölümü insanlar için patojendir. *Candida* türlerinin çoğu hayvanlardan ve çevreden izole edilmekle birlikte, insan enfeksiyonları genellikle endojen kökenlidir. Bu mikroorganizmalar insan vücudunda başta gastrointestinal sistem, orofarenks, vajen ve deri olmak üzere çeşitli bölgelerden izole edilmektedir (26). Yapılan çalışmalar sonucunda *C. parapsilosis kompleks*'in fenotipik olarak birbirinden ayrılamayan, ancak genetik olarak farklı üç gruptan oluştuğu (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*) ve bu grupların farklı türler olduğu anlaşılmıştır. 2005 yılında Tavanti ve arkadaşları (20) yaptıkları moleküler çalışmalar sonucunda bu grupların yeni birer tür olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir. 2007 yılında Tavanti ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışma ile *C. parapsilosis kompleks* alt grup II olarak adlandırılmış olan *C. orthopsilosis*'in genetik yapısının rekombinasyon ve klonal çoğalmanın her ikisiyle birlikte oluştuğu ve bu türün genetik çeşitliliğinin daha fazla olduğu, ancak *C. parapsilosis*'den farklı olarak klinik izolatlarda in vitro biyofilm oluşturamadıkları gösterilmiştir. *C. parapsilosis* alt grup III olarak adlandırılmış olan *C. metapsilosis* ile ilgili çalışmalarda ise *C. metapsilosis*'in insanlardan daha az izole edildiği, insan vücudu yerine çevre şartlarına adaptasyonunun daha iyi olduğu ve diğer iki türden daha eski bir tür olduğu saptanmıştır.

## Klinik Özellikleri

*C. parapsilosis* önemli bir fırsatçı patojendir. Oral aft, onikomikoz, kandidemi, endokardit, endoftalmi, artrit ve peritonit gibi hastalıklar ve invaziv

prosedürler veya protez ile ilişkili enfeksiyonlara neden olur.

### 1. Yüzeyel Enfeksiyonlar

*C. parapsilosis* kompleks türleri onikomikoz oluşturan *Candida* türleri arasında *C. albicans*'dan sonra en sık izole edilen türlerdir. *C. parapsilosis* kompleks tırnak altı boşluğundaki mikrofloranın bir üyesi olduğundan, gerçekten hastalık etkeni olup olmadığı zaman zaman tartışılmakla birlikte, özellikle distal tırnak mikozlarında etken olarak tanımlandığı yayınlar mevcuttur (3,4). Daha önce geçirilmiş travmaya bağlı oluşmuş distrofik tırnak ve toprak ile yakın temas onikomikoz açısından risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (27). *C. parapsilosis*, yüzeyel enfeksiyonlar arasında onikomikoz dışında kulak mikozlarından da sorumlu tutulmuştur (4,27).

*C. parapsilosis* kompleksi oluşturan her üç tür de oral kavite mukozal yüzeyinden izole edilmiştir (35). Bu üç türün vajinit etkeni olabilmesi ve en sık oluşturdukları mukozal enfeksiyonun da vajinit olmasına rağmen, sık rastlanan bir enfeksiyon değildir (3,4, 36). Ender olarak üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *C. parapsilosis* kompleks türleri daha çok kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak bulunmuşlardır (3,4).

### 2. Fungemi

*C. parapsilosis* kompleks, *C. albicans*'ın ardından en sık fungemi etkeni olan tür haline gelmiştir. *C. albicans*'ın aksine *C. parapsilosis* enfeksiyonları sıklıkla eksojen kaynaklı olup, enfeksiyon öncesi kolonizasyon genelde görülmemektedir (3, 20). Çok sayıda araştırma *C. parapsilosis* kompleks içinde yer alan türlerin farklı yaş gruplarında fungemi etkeni olabileceklerini, özellikle yenidoğan yaş grubunda *C. albicans*'ın önüne geçerek baskın tür haline geldiğini, türler arasında en sık *C. parapsilosis* sensu stricto izole edilirken, en az oranda *C. metapsilosis*'in izole edildiğini ortaya koymuştur (2, 7, 20, 28–31).

### 3. Endokardit

*C. parapsilosis* kompleks, *C. albicans*'tan sonra en sık ikinci fungal endokardit etkenidir (32). *C. parapsilosis* endokarditi için en sık rastlanan üç risk faktörü prostetik kalp kapakçıkları, intravenöz madde kullanımı ve intravenöz parenteral beslenmedir (32). Aort kapağı en sık etkilenen kapaktır (3). Tedavisi

güçtür ve ölümcül olabilen komplikasyonları önlemek adına uzun süreli tedavi ve cerrahi gerekebilmektedir (3, 4, 32).

#### **4. Peritonit**

Özellikle periton diyalizi uygulanan hastalarda diyalizattaki yüksek glukoz konantrasyonu ve diyaliz kateteri bu hastaları *C. parapsilosis* kompleks türleri için uygun bir hedef haline getirmiştir. Bu hastalarda *C. parapsilosis* kompleks türlerine bağlı peritonitin prognozunun kötü olması, diğer *Candida* türlerine göre daha yoğun bir antifungal terapi gerektirmesine neden olmaktadır (3,4).

#### **5. Artrit**

*C. parapsilosis*'e bağlı artrit ender görülen bir hastalıktır ve daha çok eklem protezleri ile ilişkilidir. Protez uygulanması ile ilişki *C. parapsilosis* enfeksiyonu, *C. parapsilosis* kompleksin cansız yüzeylere adhezyon kabiliyetinden kaynaklanmaktadır (3,4).

Bunların dışında pankreatit, endoftalmit, menenjit gibi invazif sistemik enfeksiyonlar daha nadir olmakla birlikte bildirilmektedir (3,4).

### **Patojenite ve Virulans özellikleri**

*Candida parapsilosis*'in virulans özelliği birçok faktöre bağlıdır. Bunlar hidrolitik enzim üretimi, hemolizin aktivitesi, katalaz üretimi, pseudohif oluşumu, cansız yüzeylere adhezyon ve biyofilm oluşturma yeteneği, hücre yüzeyinde çok fonksiyonlu karbonhidrat birimleri barındırma ve hücre yüzey hidrofobitesisi olarak sayılabilir. *C. parapsilosis* kompleksine ait türlerin kesin olarak tanımlandığı 2005 yılından beri türlerin virulansı ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Trevino-Rangel ve ark.(33)'nın yaptıkları çalışmada her üç tür için, ikişer suş kullanarak suşların in vivo patojeniteleri karşılaştırılmıştır. Deney, farelerin kullanıldığı hayvan deneyi modeli ile yapılmıştır. Patojenitede rolü olduğu düşünülen aspartil proteinaz, esteraz, fosfolipaz ve hemolizin aktiviteleri ölçülmüştür. Bu ölçümlerde in vitro koşullarda önemli farklar tespit edilmiş olsa da, deney hayvanının dokusundaki fungal yük hesaplanarak yapılan in vivo

deney sonuçlarında türler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu yüzden Trevino-Rangel ve ark. (33)'ı bu üç türün patojenik potansiyelinin immünkompetan bireylerde farksız olduğu sonucuna varmışlardır

Nemeth ve ark. (34)'ı *C. parapsilosis* kompleks türlerini pseudohif oluşumu, ekstraselüler lipaz ve proteinaz üretimi açısından incelemiştir. Türler aynı zamanda makrofaj tarafından öldürülmeye direnç, makrofaja zarar verebilme kabiliyeti ve *G. mellonella* larvasında ölümcül enfeksiyon oluşturabilme potansiyeli açısından incelenmiştir. *C. parapsilosis* sensu stricto türü hem makrofaj tarafından öldürülmeye en dirençli, hem de en sitotoksik tür olarak saptanmıştır. Lipaz ve pseudohif üretiminin öldürülmeye direnç gelişiminde önemli olduğu tespit edilmiştir. Tüm patojenite faktörleri birlikte değerlendirildiğinde grubun en az virulan türünün *C. metapsilosis* olduğu ve virulans konusunda suş bazında ciddi varyasyon olduğu tespit edilmiştir (34).

Bertini ve ark.'ı (35) *C. parapsilosis* kompleks türlerini yanakepiteline adhezyon özellikleri, fosfotazın adhezyona etkisi ve in vivo hayvan deneyi ile oluşturulan vajinal kandidiyazisteki patojenik potansiyelleri açısından karşılaştırmıştır. Her ne kadar adhezyon kapasitesi suşa bağımlı olsa da, genel olarak en yüksek adhezyon gösteren *C. parapsilosis* sensu stricto olurken, en düşük adhezyon gösteren *C. metapsilosis* olmuştur. Adhezyon yeteneği ile fosfataz seviyeleri arasında bir bağ kurulamamıştır. Her üç türün de vajinit yapabildiği gösterilmiş ancak bu çalışmada da *C. metapsilosis*'in aralarında en az patojen tür olduğu belirlenmiştir (35).

Orsi ve ark.'ı (36) *C. parapsilosis* kompleks türlerine ait suşların mikroglyal hücrelerle olan etkileşimlerini fagositoz ve patojenite açısından inceledikleri çalışmalarında *C. metapsilosis*'e ait suşların en az virulans gösteren suşlar olduklarını göstermişlerdir (36).

Gacser ve ark. (37) yeniden yapılandırılmış insan dokusu modeli- insan ağız içi epitel- ile yaptıkları çalışmada daha önceki çalışmalara benzer *C. metapsilosis*'in en az virulan tür olduğunu, lipaz ve aspartik proteinazın patojeniteye katkıda bulduklarını göstermişlerdir (37)

Abi-Chacra ve ark.'ı (38) *C. parapsilosis* kompleks türlerinin hidrolitik enzim üretimini, hemolitik aktivitelerini, katalaz üretimini, hücre yüzeyi karbonhidrat ünitelerini, hücre yüzeyi hidrofobitesini, cansız yüzeylere yapışabilme yeteneğini, biyofilm oluşturma kabiliyetini araştırmışlardır. Bu çalışmada yer alan suşların çoğunun fitaz ve esteraz, tamamının proteaz ve katalaz ürettiği ve tamamının zayıf hemolitik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Tüm suşların hücre yüzeyinde multifonksiyonal karbonhidrat birimleri saptanmış ve artmış hücre yüzey hidrofobitesi görülmüştür. Filamentasyonun cansız yüzeylere adhezyon ile pozitif korrelasyon içinde olduğu tespit edilmiş ve adhezyonda suşa bağlı varyasyon görülmüştür. Tüm türler benzer morfolojik yapıda biyofilm oluşturmuşlardır (38).

Trevino-Rangel ve ark.'nın (39) yaptıkları başka bir çalışmada in vitro koşullarda üç türün aspartil proteinaz, fosfolipaz, esteraz ve hemolizin aktiviteleri ölçülmüştür. Tüm enzimler tüm türlerde değişik oranlarda var olmakla birlikte aspartil proteinaz üreten suş oranı çok düşük (%17) bulunmuş, *C. orthopsilosis* suşlarının hemolitik aktivitelerinin daha fazla olduğu görülmüş ve hemokültürden izole edilen suşlarla fosfolipaz enzim üretimi arasında ilişki bulunmuştur (39).

Abdul Lattif ve ark. (40) *C. parapsilosis* kompleks türlerinin biyofilm özelliklerini inceledikleri çalışmalarında her üç türe ait suşların, suşa bağlı biçimde metabolik aktiviteleri değişse de benzer biyokütle, yüzey topografisi ve üç boyutlu yapıya sahip biyofilm tabakaları oluşturduklarını gösterilmiştir (40). Melo ve ark.'ı (41) da yaptıkları çalışmada *C. parapsilosis* kompleks türlerinin hepsinin biyofilm oluşturabileceğini göstermişler ve triazol grubu antifungallerin biyofilm üzerine etkisiz iken, amfoterisin-B'nin etkili olduğunu saptamışlardır (41)

Çalışmalar göz önüne alındığında, birbirlerine çok yakın türler olsalar bile suş bazında gözlenebilen farklılıkları aklımızdan çıkarmadan en az virülan türün *C. metapsilosis*, en virülanın ise *C. parapsilosis* senu stricto olduğunu söyleyebiliriz. Bu durum *C. metapsilosis*'in klinik örneklerden çok az oranda izole edilmesini açıklayabilir.



## Antifungal Duyarlılık

Kandidoz tedavisinde kullanılan sistemik antifungaller dört ana grupta toplanırlar: polienler (amfoterisin B), triazololler, ekinokandinler ve flusitozin. Azol grubundaki bileşikler lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini bozarlar. Bu hücre membranının yapı ve işlevinin bozulmasına yol açar. Ekinokandinler 1,3- $\beta$ -d-glucan sentaz enzimini inhibe ederek mantar hücre duvar sentezini bozarlar. Amfoterisin B mantar hücre membranındaki sterollere bağlanır ve membranın yapı ve işlevini bozarak hücre ölümüne yol açar. Flusitozin ise primidin metabolizmasını bozarak nükleik asit sentezini ve dolayısıyla protein sentezini engelleyerek etki eder (42)

Sokak tipi (wild-type) terimi, söz konusu antifungal için kazanılmış ya da mutasyonla oluşmuş herhangi bir direnç mekanizması taşımayan suşlar için kullanılır. Epidemiyolojik eşik değeri sokak tipinin duyarlı olduğu en yüksek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerini gösterir. Klinik sınır değeri ise suşları söz konusu antifungal ile tedavi edilebilir (duyarlı) ya da tedavi edilemez (dirençli) olarak kategorize eder (43).

Antifungal maddeler için eşik değerler oluşturulurken önce cins düzeyinde çalışmalar yapılmıştır (44-46). Bu çalışmalarda heterojenik yapıda bir popülasyona sahip olan *Candida* cinsi için önerilen klinik sınır değerler bu cinsi oluşturan tüm türler için geçerli olmamıştır. Bazı sokak tipi suşların değişik antifungallere karşı duyarlılığı araştırıldığında klinik sınır değere yakın suşların rastgele farklı kategorilerde (duyarlı-dirençli) sınıflandırıldığı görülmüş ve bunu önlemek adına Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Deneyleri Komitesi (EUCAST) ile Klinik ve Laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI)-Amerika Birleşik Devletleri, tür düzeyinde sınır değerleri belirleme yoluna gitmişlerdir. *C. parapsilosis* duyarlılık klinik sınır değerleri EUCAST ve CLSI'ya göre sırasıyla tablo 3 ve 4'te verilmiştir. EUCAST ve CLSI referans yöntemleri arasında farklar mevcuttur. EUCAST, besiyerinde daha yüksek oranda glukoz kullanımını ve inokulumun daha yüksek konsantrasyonda olmasını önermekte, CLSI tarafından önerilen iki gün sonra yapılacak görsel okuma yerine, daha kısa inkübasyon süresi ve spektrofotometrik okuma yapılmasını tavsiye

etmektedir. Yapılan çalışmalar EUCAST'ın önerisini destekler şekilde flukonazol, amfoterisin B, ekinokandinler ve vorikonazol sonuçlarının 24 saat sonunda değerlendirilebileceğini göstermiştir (47).

EUCAST versiyon 8.0'da kaspofungin için MİK değerleri belirtilmeyip, anidulafungin ve mikafungine duyarlı olanların kaspofungine duyarlı, anidulafungin ve mikafungine orta derece duyarlı olanların da kaspofungine de orta derece duyarlı kabul edilmesini önerilmiştir. Amfoterisin B için EUCAST tarafından klinik sınır değer 1 µg/mL olarak kabul edilmiştir. CLSI ise klinik sınır değer vermeyip epidemiyolojik veriler göz önüne alınarak epidemiyolojik eşik değeri 2 olarak kabul etmiştir.

**Tablo-3:** *C. parapsilosis* için EUCAST versiyon 8.0 MİK eşik değerleri (47)

ANTİFUNGAL	Klinik sınır değerleri mg/L	
	Duyarlı (S) ≤	Dirençli (R) >
Amfoterisin B	1	1
Anidulafungin	0.002	4
Kaspofungin	–	-
Flukonazol	2	4
İtrakonazol	0.12	0.12
Mikafungin	0.002	2
Posakonazol	0.06	0.06
Vorikonazol	0.12	0.12

**Tablo-4:** *C. parapsilosis* için CLSI 2008 ve 2012 Klinik sınır değerleri

ANTİFUNGAL ***	Klinik sınır değerler mg/L		
	Duyarlı (S) ≤	Orta Duyarlı (I)	Dirençli (R) >
Amfoterisin B	-	-	-
Anidulafungin*	2	4	8
Kaspofungin*	2	4	8
Flukonazol*	2	4	8
İtrakonazol**	0.125	0.25-0.5	1
Mikafungin*	2	4	8
Posakonazol	-	-	-
Vorikonazol*	0.12	0.25-0.5	1
Flusitozin**	4	8-16	32

\* CLSI 2012 M27 S4 klinik sınır değerleri (48).

\*\* CLSI 2008 M27 S3 klinik sınır değerleri (46).

\*\*\* Azol grubu antifungallerinde ara klinik sınır değer : DBD (doza bağlı duyarlı)

\*\*\*\* *Candida* cinsi için belirlenmiş Flusitozin ve İtrakonazol değerleridir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Suşların Seçilmesi

Şuşlar 1 Ocak 1997-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji laboratuvarı kayıt defterlerinden, seçildi. Laboratuvar olarak dökümanete edilmiş flukonazol dirençli *C. parapsilosis* kandidemisi olan 88 hasta saptandı. Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan 10 Haziran 2020 tarihinde 2020-10/15 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı. Onay alındıktan sonra tüm hastaların bilgileri hastanemizin elektronik dosya sistemi içerisinde tarandı. Bu hastaların kan kültürlerinde üremiş olan *C. parapsilosis* suşlarından canlandırılabilen 47 suşta genetik analiz yapıldı.

### Kandidemide Risk Faktörlerinin Analizi

İncelemeye alınan 88 hastanın her biri için oluşturulan standart form tüm bilgiler ve risk faktörleri açısından dolduruldu. Çalışmaya ilk kandidemi atağı dışındaki ataklar dahil edilmedi. Hastaların demografik bilgileri, yattığı klinikler, altta yatan hastalıkları, total parenteral nütrisyon, kateter, idrar sondası varlığı, operasyon öyküsü gibi risk faktörleri, tanı konulan kan kültür sayısı, antibiyogramı ile tanı anındaki vital bulguları, hemogram ve kan biyokimyası sonuçları, klinik seyir bulgusu kaydedildi. Kandidemi tanısı konulmadan önce varsa kullanılan antifungal ve kandidemiye eşlik eden bakteriyemi etkenleri kaydedildi. Hastaların tanıdan önceki antibiyotik kullanımları son 90 günde en az 48 saat kullanılan antibiyotikler olarak değerlendirildi. Kullanılan antibiyotikler on altı grup içerisinde sınıflandırıldı.

## **DNA izolasyonu ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

Canlandırılabilen 47 suşta DNA izolasyonu UltraClean Microbial DNA Isolation kiti ile gerçekleştirildi. İlk olarak sıvı besilerindeki üremeden 1800 µl alınıp 2 ml'lik kapaklı steril ependorf tüpüne aktarıldı. Ependorf tüp 10.000 G'de 30 saniye santrifüj edildi ve süpernatant atıldı. Pellet üzerine 300 µl Microbead Solution ilave edildi, 5 saniye vortekslendi ve karışım Microbead tüpüne aktarıldı. Üzerine 50 µl MD1 solüsyon aktarıldı ve 20 dakika boyunca maksimum hızda vortekslendi. Mikrobead tüp 10.000 G'de 30 saniye santrifüj edildi ve süpernatant dikkatlice yeni steril 2 ml'lik ependorf tüpe aktarıldı. Süpernatanın üzerine 100 µl MD2 solüsyonu eklendi ve 4 derecede 5 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında süpernatant dikkatlice yeni steril 2 ml'lik ependorfa aktarıldı ve üzerine 900 µl MD3 solüsyonu eklenerek karışıma 5 saniye vorteks uygulandı. Filtreli tüpler hazırlandı ve karışımdan 750 µl alınarak filtreli tüplere aktarım yapıldı. Filtreli tüpler 10.000 G'de 30 saniye santrifüj edildi ve alttaki toplama kabı atıldı. Bu işlem iki kez tekrar edildi. Filtreli tüp üzerine 300 µl MD4 ilave edildi ve 10.000 G'de 30 saniye santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj sonrasında toplama kabı atılarak filtre boş bir şekilde yeni bir toplama kabına alındı ve üzerine bir solüsyon eklenmeden 10.000 G'de 30 saniye santrifüj edildi. Filtreli tüp yeni bir toplama kabına alındı ve filtreye gelecek şekilde üzerine 35 µl DNase/RNase Free su eklendi ve 10.000 G'de 30 saniye santrifüj edildi. Santrifüj sonrası altta filtre atıldı ve toplama kabında DNA elde edildi. Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık oranları Beckman Coulter DU-640 spektrofotometre cihazı kullanılarak 260/ 280 nm dalga boylarında absorbanlarının ölçülmesi ile belirlendi.

## **MSI (Mikrosatellit İnstabilitesi) analizi**

MSI testi için elde edilen genomik DNA'lar ile floresan boya işaretli mikrosatellit belirteçlerine (CP1, CP4a ve B) ait primerler kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirildi. Toplam hacmin 10 µl olduğu reaksiyonda, 50-100 ng

genomik DNA, 1.25 ünite Taq Polimeraz, 0.8 mM her dNTP'den, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> ve her bir primerden 0.5 µM bulunmaktaydı. Elde edilen kaliteli PCR ürünü Sample Loading Solution ve DNA Size Standard Kiti ile muamele edilerek Otomatik Sekans Analizi Cihazı (Beckman Coulter) ile fragman analizine tabi tutuldu. Bu analiz sonrası, otomatik sekans cihazına ait donanım yardımı ile her örneğin verilerinin birbiriyle karşılaştırılması şeklinde değerlendirildi.

### **Mikrosatellit analiz ve Filogenetik ağaç oluşturulması**

Mikrosatellit analizi için BioNumerics sürüm 6.6 (Applied Maths, NV) kullanılarak filogenetik ağaç çizildi. Allel sayısı, tekrar sayısı ve allellerin frekansları CONVERT yazılımı sürüm 1.31 kullanılarak hesaplandı. Hardy-Weinberg eşitliği ve Ki-kare test sonuçları Genepop yazılımı sürümü 4.2 kullanılarak hesaplanmıştır. Diskriminasyon gücü (DP) Hunter et. al (49) formülasyonuna göre hesaplandı

### **Antifungal duyarlılık testinin uygulanması**

Flukonazol (Sigma Aldrich, St Louis, MO, ABD), vorikonazol (Pfizer Central Research, New York, NY, ABD), itrakonazol (Sigma Aldrich, ABD), posakonazol (Sigma Aldrich, ABD), amfoterisin B (Amresco, OH, ABD) ve anidulafungin'in (Pfizer Central Research, ABD), *C. parapsilosis* tür kompleksi suşlarına karşı in vitro aktivitesi CLSI M27-A3 dokümanına göre saptandı (46). Antifungal ilaçlar, %0.2 glukoz içeren RPMI 1640 besiyerinde sulandırılarak U tabanlı mikrodilüsyon plaklarına uygun konsantrasyonda dağıtıldı. İnokulum süspansiyonu son konsantrasyonu  $0.5 \times 10^3$ - $2.5 \times 10^3$  hücre/ml olacak şekilde ayarlandı ve değişik konsantrasyonlarda antifungal bulunan mikrodilüsyon kuyucuklarına dağıtıldı. Plaklar 35°C'da inkübe edildi. Minimum inhibitör konsantrasyonlar (MİK=µg/ml) 24 saat sonra görsel değerlendirildi. Yetersiz üremenin olduğu durumlarda inkübasyon 48. saate uzatıldı. Amfoterisin B için kontrol kuyucuğuna göre üremenin tam inhibe edildiği kuyucuk, diğer ilaçlar için ise belirgin azaldığı kuyucuk MİK olarak belirlendi.

MİK değerleri CLSI klinik sınır değerlere göre duyarlı (S), doza bağlı duyarlı (S-DD), orta duyarlı (I) veya dirençli (R) olarak yorumlandı. Klinik sınır değerlerin olmadığı durumlarda epidemiyolojik eşik değerler kullanıldı ve epidemiyolojik eşik değer veya altında olanlar wild-type (WT), epidemiyolojik eşik değer üzerinde olanlar ise non wild type (non-WT) olarak belirlendi.

**Tablo-5:** CLSI'a göre *C. parapsilosis* için epidemiyolojik eşik ve klinik sınır değerler (46)

Antifungal Ajanlar	Epidemiyolojik eşik değer (µg/ml)		Klinik Sınır Değerler (µg/ml)			
	WT	Non-WT	S	S-DD	I	R
Amfoterisin B	≤2	>2	-	-	-	-
Flukonazol	≤2	>2	≤2	4	-	≥8
Itrakonazol	≤0.5	>0.5	-	-	-	-
Vorikonazol	≤0.125	>0.125	≤0.125	-	0.25-0.5	≥1
Posakonazol	≤0.25	>0.25	-	-	-	-
Anidulafungin	≤4	>4	≤2	-	4	≥8

S: Duyarlı, S-DD: Doza bağlı duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli, WT: wild-type, non-WT: non wild-type

## İstatistiksel Analiz

Hasta verilerine ait değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda t testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edilmiş olup gruplar arası karşılaştırmaları Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Mortalite üzerinde etkisi olduğu düşünülen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Analizde risk faktörlerini belirlemek için ileriye dönük (forward) olarak lojistik regresyon modeline değişkenler dahil edildi. Modelde anlamlı olarak bulunan değişkenler bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Kurulan lojistik regresyon modeli anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya 01.01.1997 ile 31.12.2019 yılları arasında flukonazol dirençli *C. parapsilosis* kandidemisi tanısı ile izlenen toplam 88 hasta alındı. Suşların yıllara ve kliniklere dağılımı ile antifungal duyarlılıkları Tablo- 6 ' ve Şekil-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-6** : Suşların klinik ve yıllara dağılımı ve antifungal duyarlılıkları

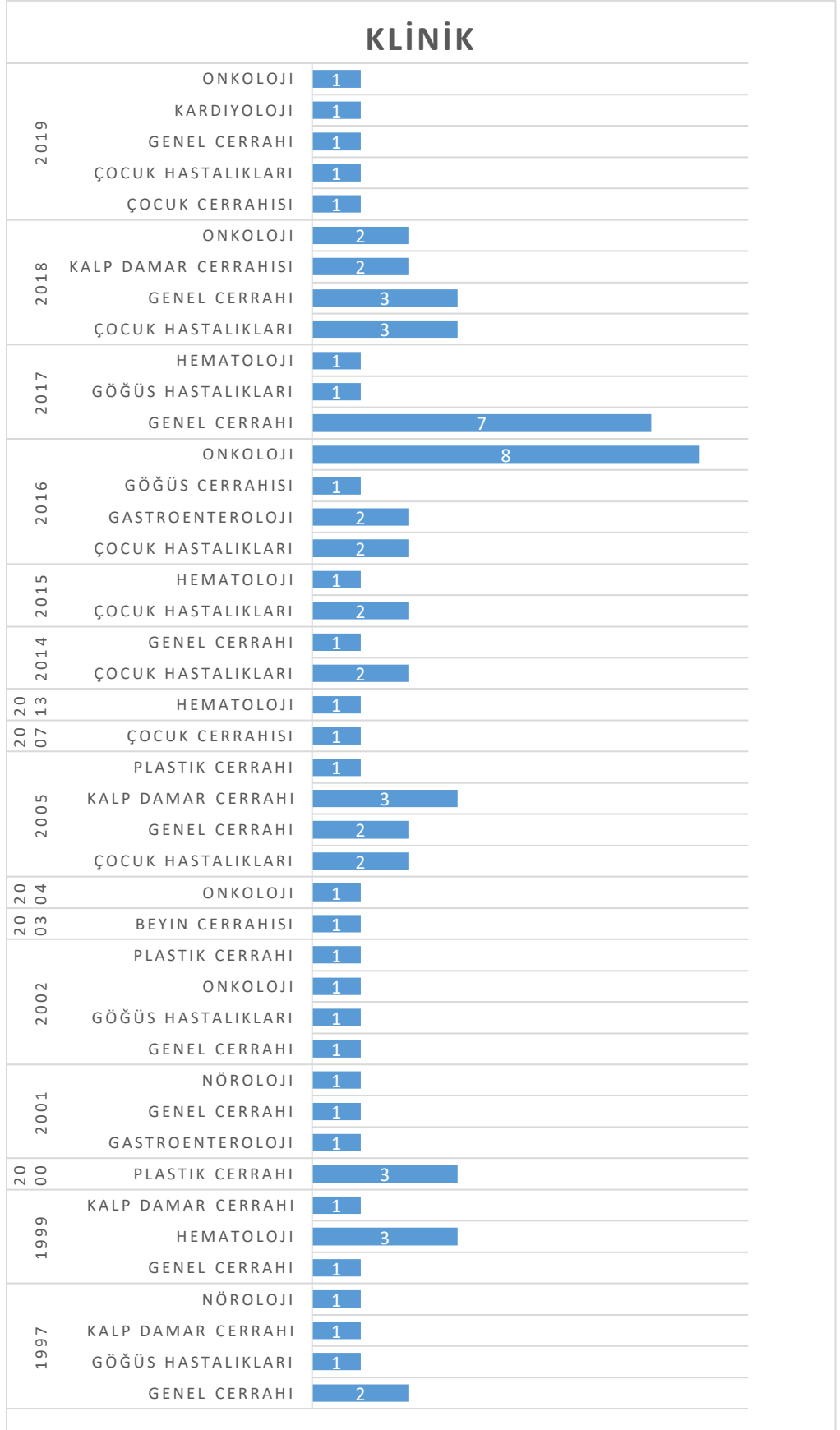
Suşlar	Klinik	Yıl	Duyarlılık		
			Flukonazol	Ekinokandin	Amfoterisin B
1.	Çocuk Hastalıkları	2019	R	S	WT
2.	Çocuk Cerrahisi	2019	R	S	WT
3.	Onkoloji	2019	R	S	WT
4.	Genel Cerrahi	2019	R	S	WT
5.	Onkoloji	2018	R	S	WT
6.	Çocuk Hastalıkları	2018	R	S	WT
7.	Çocuk Hastalıkları	2018	R	S	WT
8.	Kardiyoloji	2019	R	S	WT
9.	Kalp Damar Cerrahisi	2018	R	S	WT
10.	Kalp Damar Cerrahisi	2018	R	S	WT
11.	Genel Cerrahi	2018	R	S	WT
12.	Onkoloji	2018	R	S	WT
13.	Çocuk Hastalıkları	2018	R	S	WT
14.	Genel Cerrahi	2018	R	S	Non-WT
15.	Genel Cerrahi	2018	R	S	WT
16.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
17.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
18.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
19.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
20.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
21.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
22.	Göğüs Hastalıkları	2017	R	S	WT
23.	Genel Cerrahi	2017	R	S	WT
24.	Hematoloji	2017	R	S	WT
25.	Onkoloji	2016	R	S	WT
26.	Onkoloji	2016	R	S	WT
27.	Gastroenteroloji	2016	R	S	WT

28.	Onkoloji	2016	R	S	WT
29.	Onkoloji	2016	R	S	WT
30.	Göğüs Cerrahisi	2016	R	S	WT
31.	Onkoloji	2016	R	S	WT
32.	Onkoloji	2016	R	S	WT
33.	Çocuk Hastalıkları	2016	R	S	WT
34.	Onkoloji	2016	R	S	WT
35.	Onkoloji	2016	R	S	WT
36.	Gastroenteroloji	2016	R	S	WT
37.	Çocuk Hastalıkları	2016	R	S	WT
38.	Çocuk Hastalıkları	2015	R	S	WT
39.	Çocuk Hastalıkları	2015	R	S	WT
40.	Hematoloji	2015	R	S	WT
41.	Genel Cerrahi	2014	R	S	WT
42.	Çocuk Hastalıkları	2014	R	S	WT
43.	Çocuk Hastalıkları	2014	R	S	WT
44.	Hematoloji	2013	R	S	WT
45.	Çocuk Cerrahisi	2007	R	S	WT
46.	Çocuk Hastalıkları	2005	R	S	WT
47.	Çocuk Hastalıkları	2005	R	S	WT
48.	Kalp Damar Cerrahi	2005	R	S	WT
49.	Kalp Damar Cerrahi	2005	R	S	WT
50.	Genel Cerrahi	2005	R	S	WT
51.	Plastik Cerrahi	2005	R	S	WT
52.	Kalp Damar Cerrahi	2005	R	S	WT
53.	Genel Cerrahi	2005	R	S	WT
54.	Onkoloji	2004	R	S	WT
55.	Beyin Cerrahisi	2003	R	S	WT
56.	Onkoloji	2002	R	S	WT
57.	Plastik Cerrahi	2002	R	S	WT
58.	Göğüs Hastalıkları	2002	R	S	WT
59.	Genel Cerrahi	2002	R	S	WT
60.	Nöroloji	2001	R	S	WT
61.	Genel Cerrahi	2001	R	S	WT
62.	Gastroenteroloji	2001	R	S	WT
63.	Plastik Cerrahi	2000	R	S	WT
64.	Plastik Cerrahi	2000	R	S	WT
65.	Plastik Cerrahi	2000	R	S	WT
66.	Hematoloji	1999	R	S	WT
67.	Kalp Damar Cerrahi	1999	R	S	WT
68.	Genel Cerrahi	1999	R	S	WT
69.	Hematoloji	1999	R	S	Non-WT
70.	Hematoloji	1999	R	S	WT

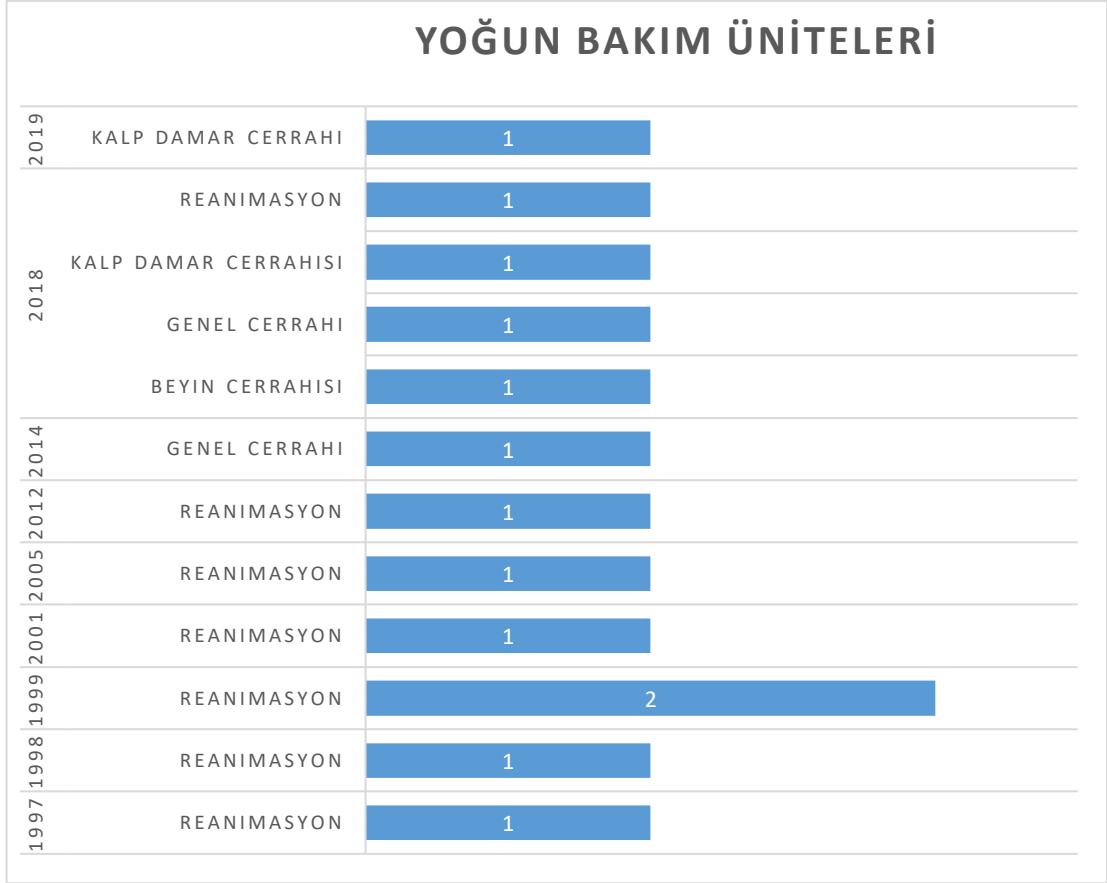


71.	Kalp Damar Cerrahi	1997	R	S	WT
72.	Genel Cerrahi	1997	R	S	WT
73.	Göğüs Hastalıkları	1997	R	S	WT
74.	Genel Cerrahi	1997	R	S	WT
75.	Nöroloji	1997	R	S	WT
<b>Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)</b>					
76.	Kalp Damar Cerrahi YBÜ	2019	R	S	WT
77.	Genel Cerrahi YBÜ	2018	R	S	WT
78.	Reanimasyon	2018	R	S	WT
79.	Kalp Damar Cerrahisi YBÜ	2018	R	S	WT
80.	Beyin Cerrahisi YBÜ	2018	R	S	WT
81.	Genel Cerrahi YBÜ	2014	R	S	WT
82.	Reanimasyon	2012	R	S	WT
83.	Reanimasyon	2005	R	S	WT
84.	Reanimasyon	2001	R	S	WT
85.	Reanimasyon	1999	R	S	WT
86.	Reanimasyon	1999	R	S	WT
87.	Reanimasyon	1998	R	S	WT
88.	Reanimasyon	1997	R	S	WT

R: Dirençli, S: Duyarlı, WT: Wild type, Non-WT: Non-Wild Type



**Şekil-2: Suşların klinik ve yıllara dağılımı**



**Şekil-2'nin devamı**

Hastalara ait bazı demografik özellikler Tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellik	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	50	56.9
Kadın	38	43.1
Yaş		
>18	71	80.6
≤18	17	19.3
Santral katater varlığı	85	96.5
Total parenteral nütrisyon (TPN)	70	79.5
İdrar sondası	76	86.3
Kolostomi	22	25
Nefrostomi sondası	4	4.5
Batın operasyonu öyküsü	38	43.1
Kemoterapi öyküsü	26	29.5

Hastaların 17'si (%19.3) çocuk, 71'i (%80.6) erişkin idi. Çocuk hastaları ortalanca yaş değeri 2, (min-mak: 0-17), erişkin hastaların ortalanca yaş değeri 66, (min-mak: 22-91) olarak saptandı. Hastaların yattıkları klinikler incelendiğinde 13'ü yoğun bakım ünitesinde, 75'i kliniklerde yatmakta idi (Şekil-2). Yoğun bakım ünitesindeki hastalar içinde en fazla hasta 8 (%61,5) hasta ile reanimasyon yoğun bakım ünitesinde, kliniklerde yatan hastalar içinde en fazla hasta (19: %25.3) genel cerrahi servisinde yatmakta idi. Hastaların 85'inde (%96.5) santral katater mevcut, 70'i (%79.5) TPN desteğinde idi. Hastaların 76'sında (% 86.3) tanı anında idrar sondası, 4'ünde (%4.5) nefrostomi sondası mevcut idi. Son bir ayda batin operasyonu öyküsü olan 38 (%43.1), kemoterapi alma öyküsü olan 26 (%29.5) hasta var idi.

Hastaların 19'u ölmüş, 69'u sağ kalmış olup, mortalite oranı %21.5 olarak hesaplanmıştır. Ölen hastalar ile sağ kalan hastaların vital parametreleri ve laboratuvar bulguları birbirleriyle karşılaştırıldığında tanı anında ALT yüksekliği ölen hasta grubunda daha yüksek saptandı (Tablo-8, Tablo-9).

**Tablo-8:** *C. parapsilosis* üremesi anında hastaların vital bulguları

Vital Bulgular			
	Ortanca	Minimum	Maksimum
Ateş (°C)	37	35.7	39.9
Nabız (atım/dk)	90	66	142
Sistolik Tansiyon (mmHg)	110	50	160
Diastolik Tansiyon (mmHg)	60	38	80

**Tablo-9:** *C. parapsilosis* üremesi anında hastaların laboratuvar bulguları

Parametre	Laboratuvar bulguları		P değeri
	Ölen(n=19)	Sağkalan (n=69)	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Lökosit (K/uL)	8170 (160-28000)	8505 (120-24900)	0.734
Hemoglobin (g/dL)	9.7 (7.4-14.8)	9.9 (4.6-14.8)	0.570
Trombosit (K/uL)	148100 (11000-575000)	142500 (7710-248400)	0.061
Üre (mg/dL)	31.0(10.0-121.0)	30 (2-121.0)	0.273

Kreatinin (mg/dL)	0.78 (0.1-2.0)	0.8 (1.2-2.1)	0.632
AST (IU/L)	20 (9-164)	21(6-144)	0.120
ALT (IU/L)	19 (9-177)	20 (7-111)	0.016
Kreatin Kinaz (U/L)	36 (7-1319)	28 (2-1344)	0.735
GGT (U/L)	56 (6-1346)	60 (21-986)	0.187
Total Bilirubin (mg/dL)	1.5 (0.13-28.1)	1.6 (0.21-23.5)	0.781
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1.1 (0.1-20.4)	1.1 (0.3-19.4)	0.543
CRP (mg/dL)	2.8 (0.4-34.0)	2.7 (0.4-257)	0.792
Prokalsitonin (µg/L)	0.8 (0.01-28.0)	0.66 (0.05-26.0)	0.477

Hastaların 87'si (%98,8) son 90 gün içinde antibiyotik kullanılmıştı ve bu hastaların 58'inde (%65.8) karbapenem, 44'ünde (%49.9) glikopeptid, 17'sinde (%19.2) ise aminoglikozid kullanılmıştı. Hastaların önceki antibiyotik kullanımları Tablo-10'da özetlenmiştir.

**Tablo-10** : Hastalarda tanıdan önceki son 90 günde kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Karbapenem	58	65.8
Glikopeptid	44	49.9
4. Kuşak Sefalosporin	12	13.6
3. Kuşak Sefalosporin	2	2.2
1. Kuşak Sefalosporin	1	1.1
Florokinolon	7	7.8
Aminoglikozid	17	19.2
Kolistin	11	12.5
Fosfomisin	1	1.1
Tigesiklin	4	4.5
Antipseudomonal penisilin	8	9.0
Klaritromisin	3	3.4
Metronidazol	2	2.7
Linezolid	10	11.3
Daptomisin	5	5.6
Trimetoprim-Sulfametoksazol	8	9.0

Hastaların kandidemi tanısı alana kadar hastanede kaldıkları süre Tablo-11’de gösterilmiştir.

**Tablo-11:** *C. parapsilosis* kandidemisi gelişimine kadar hastanedeki toplam yatış süresi

	Medyan (gün)	Minimum (gün)	Maksimum (gün)
Toplam hastanede yatış süresi (n=88)	13.2	0	94

Kırkiki (%47,7) hastada altta yatan çeşitli hastalıklar saptandı. Bunlardan 8 (%9.0) hastada ise birden fazla altta yatan hastalık mevcuttu. Hastaların altta yatan hastalıkları Tablo-12’de gösterilmiştir

**Tablo-12:** Altta yatan hastalıklar

Altta yatan hastalık	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Alzheimer	1	1.1
Astım	5	5.6
HT	6	6.8
DM	10	11.3
KKY	6	6.8
KC-S	2	2.2
Romatoid Artrit	1	1.1
Down Sendromu	3	3.4
MVR	1	1.1
Toplam hastalık	50	
Toplam hasta	42	47.7

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KC-S: Karaciğer Sirozu, MVR: Metalik Kapak Replasmanı

Hastaların 26’sında (%29.5) *C. parapsilosis* tek etken olarak ürerken, 62’sinin (%70.4) kan kültürlerinde *C. parapsilosis* ile birlikte başka bir mikroorganizmanın üremiş olduğu tespit edildi.

**Tablo-13:** Kan kültüründe *C. parapsilosis*'e eşlik eden mikroorganizmalar

Etken adı	Üreme sayısı (n)	Yüzde (%)
Diğer <i>Candida</i> türleri	14	15.9
<i>Klebsiella spp.</i>	15	17.0
<i>E.coli</i>	8	9.0
<i>Acinetobacter spp</i>	8	9.0
<i>Pseudomonas spp</i>	4	4.5
<i>Stenotrophomonas spp</i>	5	5.6
<i>S. aureus</i>	7	7.9
<i>Enterococcus spp</i>	10	11.3
Diğer	36	40.9

*C. parapsilosis* ile birlikte en sık görülen etkenin 15 (%17,0) hastada *Klebsiella spp.* olduğu saptandı. *C. parapsilosis*'e en sık eşlik eden ikinci etken 14 (%15.9) hastada tespit edilen diğer *Candida* türleri idi. Kan kültürlerinde *C. parapsilosis* dışı etkenler de üreyen 62 hastanın 24'ünde (%27,2) birden fazla etken *C. parapsilosis*'e eşlik ediyordu. Bu hastaların hepsinde (n=24) SVK mevcuttu.

Olguların hastaneye yatış sebepleri incelendiğinde en sık 20 (%22.7) hasta ile gastrointestinal sistem (GİS) malignitesi olduğu tespit edildi. GİS maligniteleri içinde ilk sırayı mide ca (n=8), ikinci sırayı rektum ca (n=4) almaktaydı. Hastaneye ikinci en sık yatış sebebi 10'ar (%11.3) hasta ile kardiyovasküler sistem hastalıkları ve gastrointestinal sistem hastalıkları olduğu görüldü. Hastaların hastaneye yatış sebepleri Tablo-14'de gösterilmiştir.

**Tablo-14: Hastaların hastaneye yatış sebepleri**

		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Hematolojik Malignite	Akut lenfoblastik lösemi (n=1)	8	9.0
	Akut myeloblastik lösemi (n=4)		
	Lenfoma (n=3)		
Solid Organ Malignitesi	Ac Ca (n=3)	7	7.9
	Kc Ca (n=1)		
	Mesane ca (n=2)		
	Over Ca (n=1)		
GİS Malignitesi	Mide Ca (n=8)	20	22.7
	Özofagus Ca (n=1)		
	Pankreas Ca (n=2)		
	Rektum Ca (n=4)		
	Kolon ca (n=5)		
KVS Hastalıkları	Aort Diseksiyonu (n=2)	10	11.3
	CABG (n=1)		
	Dekompanse Kalp Yetmezliği (n=2)		
	Pulmoner HT (n=1)		
	Pulmoner Stenoz (n=2)		
	VSD (n=1)		
	Aort Darlığı (n=1)		
GİS Hastalıkları	Gluten Enteropatisi (n=1)	10	11.3
	İleus (n=2)		
	Jejunal Atrezi (n=1)		
	Kolon perforasyonu (n=1)		
	Pilor Sitenozu (n=1)		
	Mide Perforasyonu (n=1)		
	TÖF (n=1)		
	Nekrotizan Enterokolit (n=1)		
	Omfalosele (n=1)		
Hepatobiliyer Sistem Patolojileri	Perfore Kolesistit (n=1)	7	7.9
	Akut Pankreatit (n=4)		
	Karaciğer sirozu (n=1)		
	Kolanjit (n=1)		
SSS Patolojileri	Intrakranial Kanama (n=1)	5	5.6
	Meningomyelosele (n=1)		
	SVO (n=3)		
Sepsis	6	6.8	
Yanık	6	6.8	
Diğer	Enterovajinal Fistül (n=1)	9	10.2
	Ewing Sarkom (n=1)		
	Akut renal yetmezlik (n=1)		
	Primeri belirsiz malignite (n=1)		
	Mediastinit (n=2)		
	Metabolik hastalık (n=1)		
	Travma (n=2)		

GİS: Gastrointestinal Sistem, KVS: Kardiyovasküler sistem, VSD: Ventriküler septal defekt, CABG:

Koroner arter bypass grefti, TÖF: Trakeözofageal fistül, SSS: Santral sinir sistemi SVO:

Serobrovasküler olay



88 Hastadan 53 (%60.2) hastaya kandidemiye neden olan etken üremeden önce ampirik antifungal tedavi başlanmış olup, 43'üne (%48.8) flukonazol, 4'üne (%4.5) kaspofungin başlanmıştı. 35 (39.7) hastaya ise kan kültüründe *C. parapsilosis* üremesi tespit edildikten sonra antifungal tedavi başlandı. Bu hastaların 6'sına lipozomal amfoterisin B, 5'ine anidulafungin, 6'sına flukonazol, 8'ine kaspofungin, 2'sine vorikonazol, 3'üne de mikafungin başlanmıştı. Ampirik flukonazol başlanan hastalardan 6'sında kan kültüründe *C. parapsilosis* üremesi tespit edildikten sonra 4'ünde kaspofungin, 2'sinde amfoterisin B tedavisine geçildiği tespit edildi.

**Tablo-15:** Ampirik antifungal tedavi başlanan hastalar

Antifungal	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Amfoterisin-B	3	3.4
Flukonazol	43	48.8
Ekinokandin	6	6.7
Vorikonazol	1	1.1
Toplam	53	60.2

**Tablo-16:** *C. parapsilosis* üremesi sonrası antifungal tedavi başlanan hastalar

Antifungal	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Amfoterisin-B	6	6.8
Flukonazol	11	6.8
Ekinokandin	16	18.0
Vorikonazol	2	2.2
Toplam	35	39.7

Antifungal tedavi değişikliği yapılmayan 82 hasta mortalite oranları açısından incelendiğinde en yüksek mortalitenin flukonazol kullanan grupta, en düşük mortalitenin ise vorikonazol kullanılan grupta olduğu bulundu. Tedavide vorikonazol az kullanıldığı için istatistiksel modelin dışında tutulmak zorunda kalındığında, diğer üç antifungal arasında mortalite açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ( $p=1.000$ ).

**Tablo-17:** Antifungal seçimine göre mortalite oranları

Tedavi	Mortalite	
	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Lipozomal amfoterisin B (n=9)	3	3.4
Flukonazol (n=48)	9	10.2
Ekinoandin(n=22)	6	6.7
Vorikonazol (n=3)	1	1.1

Hastaların 85'inde en az bir santral kateter (SK) mevcut idi. Bunlardan 9'unda birden fazla kateter mevcut idi. Hastalarda en fazla femoral kateter (n=36), en az ise subklavian ve subklavian + port kateteri mevcut idi.

**Tablo-18:** SK varlığı ve anatomik vücut bölgelerine göre dağılımı

Kateter	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Port	10	11.3
Femoral	36	40.9
Juguler	27	30.6
Subklavian	3	3.4
Port+Femoral	6	6.8
Port+Subklavian	3	3.4
Toplam	85	96.5

Kateteri mevcut olan hastaların kan kültürlerinde *C. parapsilosis* üremesi tespit edildiği andaki kateter takılı olma zamanları incelendiğinde port + subklavian kateteri olanlarda ortalama 7. günde, sadece port kateteri olanlarda ortalama 24.3. günde üreme olduğu tespit edildi.

**Tablo-19:** Santral kateter tipine göre *C. parapsilosis* üremesi olduğu tarih ile kateter takılması arasında ortalama geçen süre

Santral Kateter Tipi	Kateter Takılı Kalma Süresi (gün)		
	Ortalama	Minimum	Maksimum
Port	24.3	10	68
Femoral	12.0	1	45
Juguler	12.9	1	35
Subklavian	9.3	4	14
Port+Femoral	19.1	8	34
Port+Subklavian	7.0	5	9

**Tablo-20: Risk faktörlerinin mortalite durumuna göre karşılaştırılması**

Değişken (n)	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
	P	OR	%95 Güven Aralığı		P	OR	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst Sınır			Alt sınır	Üst Sınır
Yaş ≥18 (69) <18 (19)	0.712	0.997	0.978	0.712	-	-	-	-
Cinsiyet Erkek (50) Kadın (38)	0.915	0.945	0.338	2.642	-	-	-	-
TPN (70)	0.571	1.481	0.380	5.768	-	-	-	-
SVK (Santral venöz kateter)	0.999	-	-	-	-	-	-	-
İdrar sondası	0.657	1.441	0.288	7.216	-	-	-	-
Nefrostomi sondası	0.866	1.222	0.120	12.467	-	-	-	-
Kolostomi	0.052	0.127	0.016	1.014	0.062	0.123	0.014	1.114
Batın operasyonu öyküsü	0.253	0.534	0.182	1.566				
Kemoterapi	0.060	2.753	0.960	7.898	0.021	4.471	1.252	15.968
Katater çekilmemesi	0.170	0.420	-	-	-	-	-	-
<b>Antibiyotik kullanımı</b>								
Karbapenem	0.562	1.400	0.449	4.365	-	-	-	-
Glikopeptid	0.629	0.778	0.281	2.153	-	-	-	-
4. Kuşak Sefalosporin	0.255	0.293	0.035	2.427	-	-	-	-
3. Kuşak Sefalosporin	0.318	2.588	0.400	16.742	-	-	-	-
1.Kuşak Sefalosporin	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Kinolon	0.655	1.482	0.264	8.321	-	-	-	-
Aminoglikozit	0.748	1.231	0.348	4.358	-	-	-	-
Kolistin	0.213	2.362	0.611	9.127	-	-	-	-
Fosfomisin	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	0.999	-	-	-	-	-	-	-
Antipseudomonal penisilin	0.806	1.235	0.228	6.678	-	-	-	-
Klaritromisin	0.097	8.000	0.684	93.506	0.289	5.324	0.242	117.119
Metronidazol	0.999	-	-	-	-	-	-	-
Linezolid	0.496	1.661	0.386	7.150	-	-	-	-
Daptomisin	0.999	-	-	-	-	-	-	-
TMP-SXT	0.055	4.333	0.971	19.330	0.218	3.133	0.508	19.313
<b>Altta yatan hastalık</b>								
Alzheimer	1.000	-	-	-				
Astım	0.054	6.281	0.968	40.774	0.221	5.499	0.358	84.348
Hipertansiyon	0.942	1.048	0.300	3.654	-	-	-	-
Diyabetes Mellitus	0.961	1.042	0.198	5.483	-	-	-	-
Kalp yetmezliği	0.762	0.711	0.078	6.481	-	-	-	-
Karaciğer sirozu	0.999	-	-	-	-	-	-	-
Romatoid artrit	1.000	-	-	-	-	-	-	-
Down Sendromu	0.097	8.000	0.684	93.506	0.158	6.906	0.472	101.008

MVR	1.000	-	-	-	-	-	-	-
<b>Eşlik eden mikroorganizma</b>								
<i>Non-parapsilosis Candida</i>	0.869	0.891	0.224	3.545	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	0.520	0.492	0.057	4.267	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	0.263	2.400	0.518	11.113	-	-	-	-
<i>Acinetobacter spp</i>	0.866	1.222	0.120	12.467	-	-	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	0.054	6.281	0.968	40.774	0.345	2.846	0.325	24.898
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	0.353	0.600	0.204	1.763	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	0.628	0.583	0.066	5.165	-	-	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	0.496	1.661	0.386	7.150	-	-	-	-
Eşlik eden diğer bakteriler	0.280	1.782	0.624	5.085	-	-	-	-
<b>Antifungal tedavi</b>								
Lipozomal amfoterisin B (n=9)	0.497	1.875	0.305	11.524	-	-	-	-
Ekinokandin(n=22)	0.506	2.500	0.168	37.260				
Flukonazol (n=48)	0.733	0.714	0.103	4.930	-	-	-	-

Vorikonazol kullanan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel modelde sonuç elde edilemiştir.

Hastalarda prognozu etkileyen risk faktörlerini saptayabilmek için ölen ve yaşayan hastalar karşılaştırıldı. Kemoterapi almak kötü prognoz göstergesi olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer risk faktörleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Antifungal tedavi altında kan kültürlerinin ilk negatifleştiği günler incelendiğinde ortalama negatifleşme zamanı amfoterisin B kullanan hastalarda 4.67 gün iken flukonazol kullanan hastalarda 4.10 gün olduğu tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo-21:** Antifungal tedavi seçimine göre ilk negatif kan kültürü zamanları

Antifungal	Kan Kültürünün Negatifleştiği Gün				P
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	
Lipozomal amfoterisin B (n=13)	4.67	3.757	1	17	0.473
Anidulafungin (n=11)	3.09	3.270	1	10	
Flukonazol (n=37)	4.10	5.324	1	33	
Kasprofungin (n=16)	3.25	2.463	1	9	

Vorikonazol kullanan hasta sayısı az olduğu için istatistiksel modelde sonuç elde edilememiştir.

## Mikrosatellit Analiz Sonuçları

Çalışmamızdaki 88 *C. parapsilosis* suşundan kültürde canlandırılabilen 47'sine mikrosatellit analiz uygulandı (Tablo-22). 1997 ile 2019 yılları arasında alınmış kan kültürlerine ait bu suşlar içinde 2001-2002 yılları arası, 2004, 2017 ve 2013-2015 yılları arasındaki suşlar *C. parapsilosis* kandidemisi görülmesine rağmen canlandırılmadığı için mikrosatellit analiz yapılamadı. Bu 47 suşun yıllara göre dağılımı incelendiğinde en fazla flukonazol dirençli *C. parapsilosis* kandidemisi görülen yıl 2016, takiben sırası ile 2018 ve 2017 yılları olduğu tespit edildi (Tablo-23, Şekil-3).

**Tablo-22:** Mikrosatellit analiz yapılan suşların özellikleri

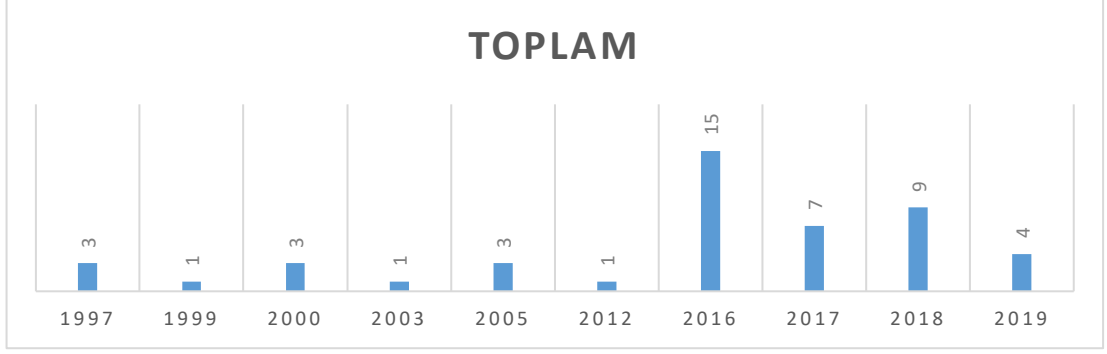
Hasta	İzolat	CP1	CP1	CP4	CP4	B5	B5	Genotip	İzolasyon Tarihi	İzole Edildiği Klinik	Azol Dirençci	Alınan yer
1	1379	240	240	259	259	148	148	1	1997	Nöroloji	R	Kan
2	4615	302	302	259	259	145	145	6	1999	Reanimasyon	R	Kan
3	6265	240	240	259	259	145	145	2	1997	Göğüs Hastalıkları	R	Kan
4	6283	240	240	259	259	145	145	2	1997	Genel Cerrahi	R	Kan
5	7903	240	240	277	277	145	145	4	2000	PRC	R	Kan
6	8169	240	240	259	259	148	148	1	2000	PRC	R	Kan
7	8262	240	240	259	259	148	148	1	2000	PRC	R	Kan
8	12097	240	240	259	259	145	145	2	2003	NŞ	R	Kan
9	16660	240	240	259	259	145	145	2	2005	PRC	R	Kan
10	16888	240	240	259	259	145	145	2	2005	Reanimasyon	R	Kan
11	17154	240	240	249	286	148	148	5	2005	ÇSH	R	Kan
12	38038	240	240	259	259	145	145	2	2012	Reanimasyon	R	Kan
13	49190	240	240	259	259	145	145	2	2016	Genel Cerrahi	R	Kan
14	49519	240	240	259	259	145	145	2	2016	Onkoloji	R	Kan
15	49721	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
16	50138	240	240	259	259	148	148	1	2016	ÇSH	R	Kan
17	50539	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
18	50553	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
19	50717	240	240	259	259	148	148	1	2016	Göğüs Cerrahisi	R	Kan
20	50902	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan
21	51153	240	240	259	259	140	140	3	2016	Gastro	R	Kan
22	51216	240	240	259	259	140	140	3	2016	NŞ	R	Kan
23	51240	240	240	259	259	140	140	3	2016	Reanimasyon	R	Kan
24	51241	240	240	259	259	148	148	1	2016	Onkoloji	R	Kan

25	51489	240	240	259	259	145	145	2	2016	Onkoloji	R	Kan
26	51705	240	240	277	277	145	145	4	2016	Göğüs Cerrahisi	R	Kan
27	52223	240	240	259	259	145	145	2	2016	Onkoloji	R	Kan
28	52544	240	240	259	259	145	145	2	2017	Reanimasyon	R	Kan
29	53204	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
30	53912	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
31	53913	240	240	259	259	145	145	2	2017	Çocuk Cerrahisi	R	Kan
32	54096	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
33	55460	224	224	259	259	140	140	3	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
34	55633	240	240	259	259	145	145	2	2017	Genel Cerrahi	R	Kan
35	56041	240	240	259	259	145	145	2	2018	Genel Cerrahi	R	Kan
36	56579	240	240	277	277	145	145	4	2018	Reanimasyon	R	Kan
37	57006	240	240	259	259	145	145	2	2018	Genel Cerrahi	R	Kan
38	57113	240	240	259	259	145	145	2	2018	NŞ	R	Kan
39	57914	240	240	259	259	145	145	2	2018	Genel Cerrahi	R	Kan
40	58601	240	240	259	259	140	140	3	2018	KDC	R	Kan
41	58924	240	240	259	259	145	145	2	2018	KDC	R	Kan
42	59818	240	240	277	277	145	145	4	2018	Kardiyoloji	R	Kan
43	59819	240	240	259	259	140	140	3	2018	ÇSH	R	Kan
44	62136	240	240	259	259	148	148	1	2019	Genel Cerrahi	R	Kan
45	62535	240	240	277	277	145	145	4	2019	Onkoloji	R	Kan
46	62662	240	240	249	286	145	145	5	2019	Çocuk Cerrahisi	R	Kan
47	62764	240	240	259	259	145	145	2	2019	ÇSH	R	Kan

ÇSH: Çocuk Hastalıkları, PRC: Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi, NŞ: Beyin Cerrahisi, KDC: Kalp Damar Cerrahisi

**Tablo-23:** Mikrosatellit analiz yapılan 47 suşun yıllara göre dağılımı

Yıl	Suş Sayısı	Yıl	Suş Sayısı
1997	3	2012	1
1999	1	2016	15
2000	3	2017	7
2003	1	2018	9
2005	3	2019	4

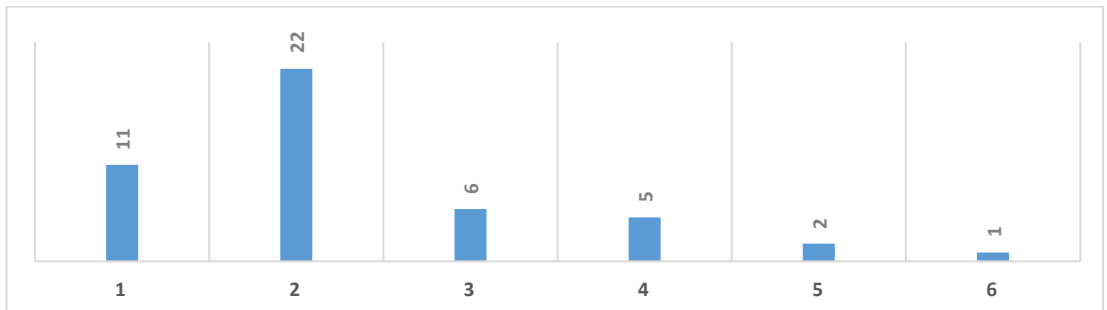


**Şekil-3:** Mikrosatellit analiz yapılan 47 suşun yıllara göre dağılımı

CP1, CP4, B5 mikrosatellit belirteç kullanılarak 47 suşun genotipleri tespit edildi. Bu üç markır kullanılarak 3-4 arası allel ve 47 suş için 6 farklı genotip tespit edildi. Çalışmamızdaki suşların benzerliğini öngörmesi açısından hesaplanan genotip/suş oranı %12.7 olarak bulundu. Analiz sonucunda en sık 22 suş ile genotip 2, ikinci sıklıkta 11 suş ile genotip 1 tespit edildi. Genotip-1 ve ve Genotip-2' yi sırasıyla Genotip-3, Genotip-4, Genotip-5 ve Genotip-6 takip etti (Tablo-24, Şekil-4).

**Tablo-24:** Suş Tiplerinin Sayıları

Tip	Suş Sayısı
1	11
2	22
3	6
4	5
5	2
6	1
<b>Toplam</b>	<b>47</b>



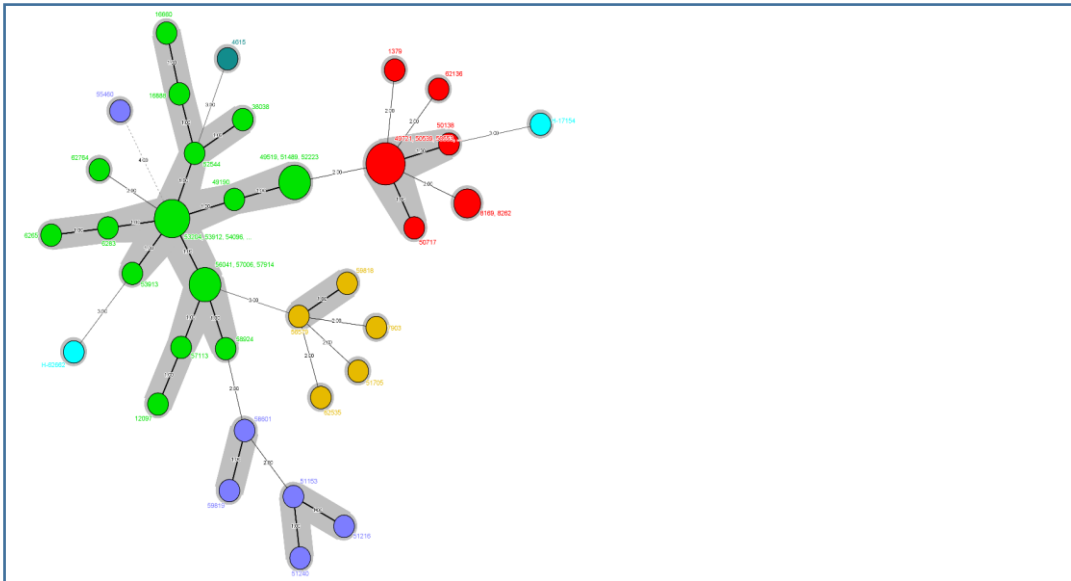
**Şekil-4:** Suş Tiplerinin Sayıları

47 suştan elden edilen 6 genotip için kullanılan belirteçlerin diskriminasyon gücü (DG) 0.7114 olarak tespit edildi.

**Tablo-25:** Mikrosatellit belirteç özellikleri

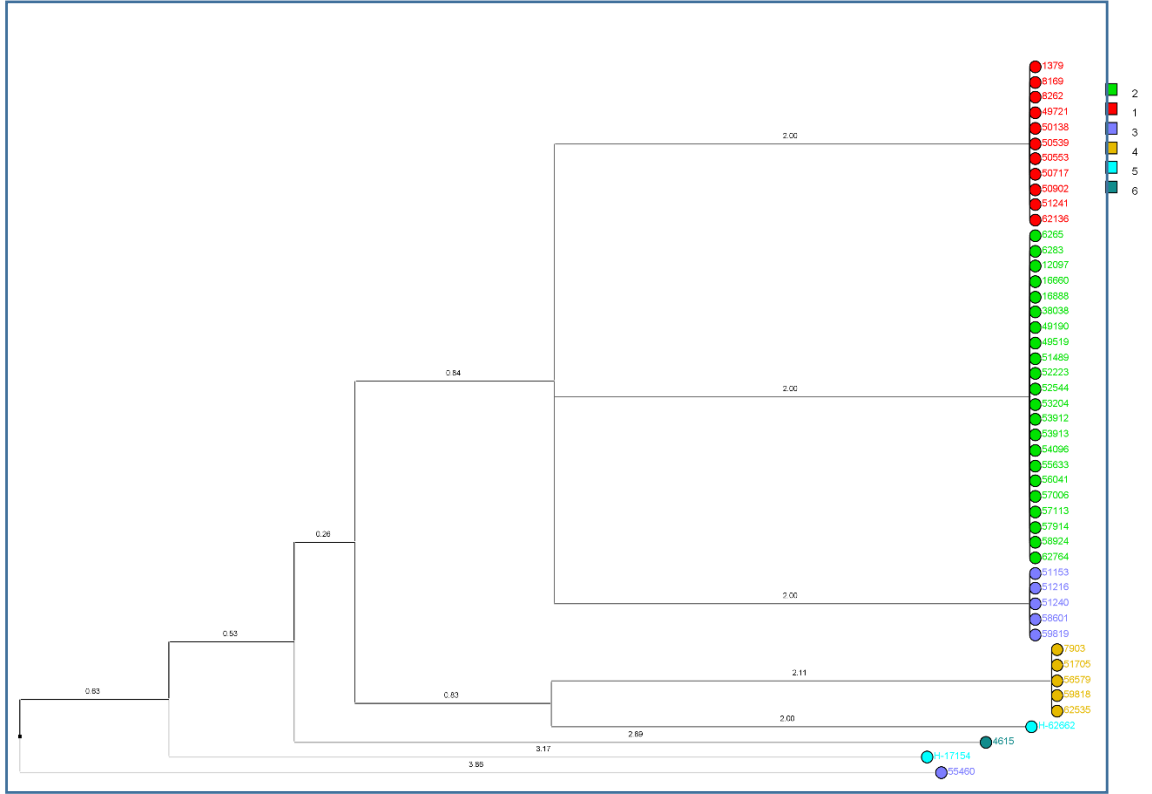
Belirteç	Allel sayısı	Allel boyutları	Tekrar sayıları	Allel frekansı	Genotip sayıları	Genotip frekansları	Heterozigot oranı %	DG
CP1	3	224-302	1-40	0.0213 - 0.9574	3	0.0110- 0.8123	0	0.0842
CP4	4	249-286	1-19	0.0213- 0.8511	3	0.0222- 0.6691	0.0425	0.2683
B5	3	140-148	1-5	0.1277- 0.6170	3	0.0676- 0.3901	0	0.5495
<b>Toplam</b>								<b>0.7114</b>

Bionumerics ver. 6.0 yazılımı kullanılarak filogenetik ağaç ve dendrogram çıkarıldı. Çizilen filogenetik ağaç neticesinde her küme maksimum 1 allel mesafe olacak şekilde gruplandırıldı. Suşlar 4 ana grup şeklinde kümelendi (Şekil-5). Dendrogram incelendiğinde kümelenen bu 4 grubun aslında 2 farklı grup olduğu tespit edildi (Şekil-6).



**Şekil-5:** Filogenetik ağaç: her renk farklı bir genotipi temsil etmektedir. Allel arası mesafe 1 ve daha az olanlar gri renk ile gruplandırılmıştır.





**Şekil-6:** Dendrogram

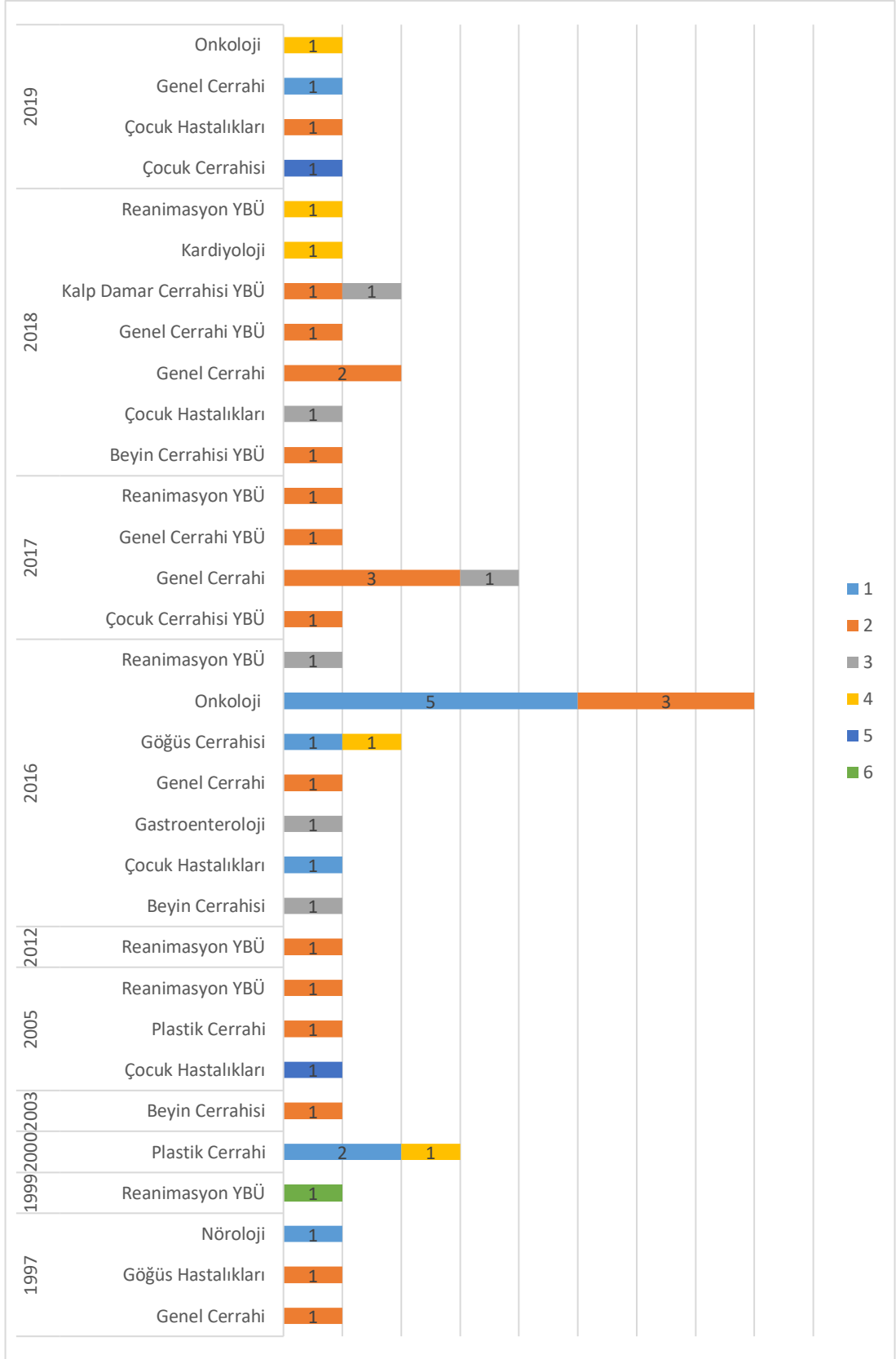
Yıllara ve kliniklere göre suş genotipleri incelendiğinde 2016 yılında onkoloji kliniğinde genotip 1'in baskın olduğu ve bu genotipin takip eden yıllara aktarılmadığı görülmektedir. 2017 yılında çocuk cerrahisi, genel cerrahi ve reanimasyon ünitelerinde görülen genotip 2'nin 2018 yılında beyin cerrahisi yoğun bakım, kalp damar cerrahisi yoğun bakım ve genel cerrahi yoğun bakım ünitelerinde de görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo-26, Şekil-7).

**Tablo-26:** Yıllara ve Kliniklere Göre Tip Dağılımı

	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5	G-6	Toplam
<b>1997</b>	1	2					3
Genel Cerrahi		1					1
Göğüs Hastalıkları		1					1
Nöroloji	1						1
<b>1999</b>						1	1
Reanimasyon YBÜ						1	1
<b>2000</b>	2			1			3

Plastik Cerrahi	2			1			3
<b>2003</b>		1					1
Beyin Cerrahisi		1					1
<b>2005</b>		2			1		3
Çocuk Hastalıkları					1		1
Plastik Cerrahi		1					1
Reanimasyon YBÜ		1					1
<b>2012</b>		1					1
Reanimasyon YBÜ		1					1
<b>2016</b>	7	4	3	1			15
Çocuk Hastalıkları	1						1
Gastroenteroloji			1				1
Genel Cerrahi		1					1
Göğüs Cerrahisi	1			1			2
Beyin Cerrahisi			1				1
Onkoloji	5	3					8
Reanimasyon YBÜ			1				1
<b>2017</b>		6	1				7
Çocuk Cerrahisi YBÜ		1					1
Genel Cerrahi		3	1				4
Genel Cerrahi YBÜ		1					1
Reanimasyon YBÜ		1					1
<b>2018</b>		5	2	2			9
Çocuk Hastalıkları			1				1
Genel Cerrahi		2					2
Genel Cerrahi YBÜ		1					1
KDC YBÜ		1	1				2
Kardiyoloji				1			1
Beyin Cerrahisi YBÜ		1					1
Reanimasyon YBÜ				1			1
<b>2019</b>	1	1		1	1		4
Çocuk Cerrahisi					1		1
Çocuk Hastalıkları		1					1
Genel Cerrahi	1						1
Onkoloji				1			1
<b>Genel Toplam</b>	11	22	6	5	2	1	47

G-1:Genotip-1, G-2:Genotip-2, G-3:Genotip-3, G-4:Genotip-4, G-5:Genotip-5, G-6: Genotip-6

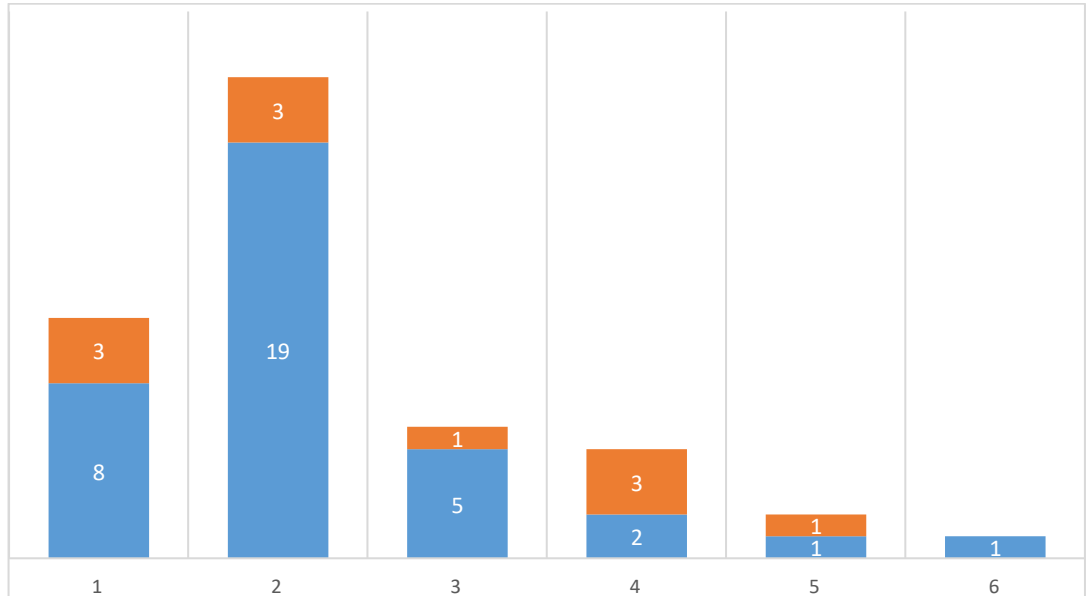


**Şekil-7: Yıllara ve Kliniklere Göre Tıp Dağılımı**

Genotiplere göre mortalite oranları incelendiğinde genotip-1, genotip-2 ve genotip-4'te üçer hasta, genotip-3 ve genotip-5'te birer hasta ölmüş olup mortalite oranları birbirine yakın olduğu görüldü (Tablo-27, Şekil-8). Genotiplere göre uygulanan tedaviler incelendiğinde ise toplamda 21 hasta flukonazol, 16 hastanın ekinokandin tedavisi aldığı, genotip-2'de daha çok flukonazol, genotip-3'te ise daha çok ekinokandin tedavisi verildiği görüldü (Tablo-28, Şekil-9).

**Tablo-27:** Suş tipine mortalite göre sayıları

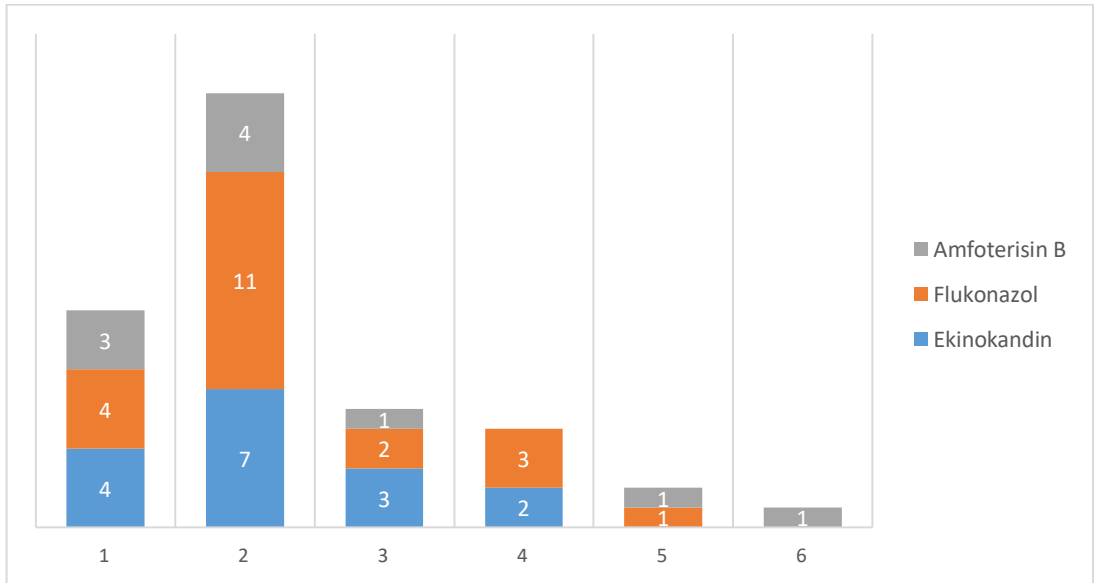
Tip	Ölen	Yaşayan	Toplam
1	8	3	11
2	19	3	22
3	5	1	6
4	2	3	5
5	1	1	2
6	1	-	1
<b>Genel Toplam</b>	<b>36</b>	<b>11</b>	<b>47</b>



**Şekil-8:** Suş tipine göre mortalite sayıları

**Tablo-28:** Genotipe göre kullanılan tedaviler

Tip	Lipozomal amfoterisin B	Ekinokandin	Flukonazol	Genel Toplam
1	3	4	4	11
2	4	7	11	22
3	1	3	2	6
4		2	3	5
5	1		1	2
6	1			1
<b>Genel Toplam</b>	<b>10</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>47</b>



**Şekil-9:** Genotipe göre kullanılan tedaviler

## TARTIŞMA

Günümüzde 200'e yakın *Candida* türü mevcut olmakla birlikte klinik önemi olan çok az tür mevcuttur. Klinik örneklerden çoğunlukla *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii* türleri izole edilmektedir (50). *C. albicans* en sık görülen ve tıbbi açıdan en önemli maya türüdür, ancak son yıllarda albicans dışı kandidalar artan santral venöz katater ve implant cihazları kullanımı, sık kullanılan TPN destekleri ve tıbbi hizmet alım oranlarının artmasına bağlı olarak, bunun yanısıra hastanelerde daha fazla düşük doğum ağırlıklı bebek takibinin yapılabilmesi sonucunda da giderek artmaktadır (36). Son yıllarda *C. parapsilosis* görülme sıklığındaki artış dikkat çekmektedir (36). Çeşitli çalışmalarda en sık izole edilen ikinci tür olarak bildirilmektedir (39).

İlk zamanlar patojen olarak kabul edilmeyen *C. parapsilosis*, ilk kez 1928'te izole edilmiş, 1940 yılında endokardit etkeni olarak tanımlanmıştır. *C. parapsilosis*, genellikle el derisinden izole edilen normal bir insan florası üyesidir. Sabouraud dekstroz agar üzerinde kremsi, beyaz, parlak ve pürüzsüz veya buruşuk olarak üremektedir (38) Kateter, protez materyalleri gibi yabancı cisimlerde ve yüksek glukoz içeren çözeltilerde biyofilm oluşturabilmesi en önemli özelliklerindedir.

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında kandidemiler 4. sırada yer almakta ve bunların da %50'den fazlası *C. albicans* tarafından meydana getirilmektedir (51,52). Yenidoğan ve cerrahi yoğun bakım birimlerinde *C. albicans* dışı kandida türleri, özellikle *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'nın artan sıklıkla izole edildiği belirtilmektedir (53).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 2000-2003 yılları arasında kandidemi etkenleri olarak *C. albicans* (%57.7), *C. tropicalis* (%20.2), *C. parapsilosis* (%12.5) ve *C. glabrata* (%3,8) ilk dört sırada bildirilmiştir (5). Aynı fakültede Alp S. ve ark (53). 2001-2010 yılları arasındaki 10 yıllık bir dönemde, ülkemizden tek merkezde yaptıkları çalışmalarında, kandidemi ile takipli hastalarda %53.8 oranında *C. albicans*, %41.7 oranında non-albicans

*Candida* üremesi olduğunu göstermişlerdir. *Non-albicans Candida*’lar arasında ilk sırada %15.2 ile *C. parapsilosis* yer almakta idi.

Kazak ve ark. (19) 1996-2012 yılları arasındaki 17 yıllık bir dönemde, hastanemizde yaptıkları bir çalışmada kandidemi ile takipli hastalarda en sık etken %45,8 ile *C. albicans*; ikinci en sık etken %23,6 ile *C. parapsilosis* idi ve çalışma 5 yıllık dönemlere ayrıldığında son yıllarda *C. parapsilosis* sıklığının arttığı gösterilmiştir.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Çelebi S ve ark. (6) pediatrik hastaları aldıkları çalışmalarında 1000 yatan hasta başına kandidemi insidansını 5.1 olarak bulmuşlardır Dotis ve ark. (54) 1997 – 2009 yılları arasındaki 13 yıllık bir dönemde kan kültürlerinde *Candida spp.* üreyen 406 çocuk incelendiğinde kandidemi insidansı yılda 1000 hasta kabulü başına 10.5 vaka idi. Spesifik olarak, *C. parapsilosis* kandidemi insidansı yılda 1000 hasta için 2.5 vaka idi.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Gürcüoğlu ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada 1996-2001 döneminde 1000 yatan hasta için kandidemi insidansı 2.194 ve 10000 hasta yatış günü için 3.039 olarak bulundu. 2002-2007 döneminde ise sırasıyla bu oranlar 1.685 ve 2.737 idi ve 2. dönemde anlamlı olarak azalmıştı. 2002-2007 döneminde sadece erişkin hastalar için bu oranlar hesaplandığında ise sırasıyla 1.53 ve 2.175 olarak bulundu. Yukarıdaki çalışmalar ışığında *C. parapsilosis* insidansının son yıllarda giderek arttığı görülmektedir.

Günümüzde *C. parapsilosis* tüm dünyada artan yaşlı ve immünsüpresif hasta popülasyonu, yenidoğanlarda sağlık bakımı hizmetlerine artan erişim, agresif kemoterapi rejimleri ve kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler nedeni ile giderek artan sıklıkta ve önemli bir nozokomiyal patojen olarak bildirilmektedir

Son çalışmalar, santral venöz katater kullanımının ve TPN desteğinin artması, uzayan ortalama yaşam beklentisi nedeni ile hastaneye yatan hastalarda yaşa bağlı görülen komplikasyonların çoğalmasında gibi nedenlerle, *C. parapsilosis* kandidemi (CPC) insidansının %7-24 oranında arttığını göstermiştir (55).

Kalıcı venöz kateterler ve parenteral beslenme solüsyonları (TPN) gibi spesifik risk faktörleri olarak kabul edilmesine rağmen, *C. parapsilosis* kandidemisinin artan insidansının nedenleri tam olarak bilinmemektedir (56). Çoğu deneysel çalışma, *C. parapsilosis*'in akrilik maddelere yapışmasının *C. albicans*'tan daha fazla olduğunu göstermiştir (57). *C. parapsilosis*'in yabancı maddelere afinitesi, periton diyaliz kateterleri ve protez kalp kapakçıkları ile ilişkili enfeksiyonlarla kanıtlanmış, adhezyon ve biyofilm yapabilme özelliği *C. parapsilosis* fungemisi kolaylaştırıcı faktörleri olduğu gösterilmiştir (58). TPN solüsyonlarının *C. parapsilosis*'in çoğalması ve yaşaması için uygun bir ortam oluşturduğu bilinmektedir (59).

Sun ve ark. (60) kandidemi tanısı ile takipli hastalarda yaptıkları bir çalışmada en sık izole edilen iki tür %37.5 ile *C. parapsilosis* ve %34.7 ile *C. albicans* idi. İstatistiksel analize göre, *C. parapsilosis* kandidemileri, *C. albicans* kandidemileri ile karşılaştırıldığında parenteral beslenme ( $p<0.001$ ), nötropeni ( $p<0.001$ ), kemoterapi alma ( $p=0.002$ ) ve antifungal tedavi alma öyküsü ( $p<0.001$ ) risk faktörleri olarak bulunmuştur. Parenteral beslenmenin ise *C. parapsilosis* kandidemisini ön görmede bağımsız bir risk faktörü (OR, 0.183; %95 CI, 0.098-0.340;  $p <0.001$ ) olduğu gösterilmiştir (60).

Mesini ve ark. (61) yaptıkları çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi için santral venöz kateter bulunması, solid organ tümörü varlığı, steroid tedavi alma öyküsü ve ekinokandin maruziyeti risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Kandidemiye bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite oranları çeşitli çalışmalarda %10-49 arasında bildirilmiştir (62-64). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *C. parapsilosis*'e bağlı kandidemide %4 ile %45 arasında değişmekle birlikte daha düşük ölüm oranları olduğu gösterilmiştir (65). Daha düşük ölüm oranı kısmen diğer *kandida*'lar ile karşılaştırıldığında *C. parapsilosis*'in nispeten daha düşük olan virülansıyla açıklanmıştır (10). Çalışmamızda 30. gün mortalitesi %21.5 olarak saptanmış olup literatürde bildirilen sınırlar içerisinde. Mortalite oranlarının bu geniş aralıkta olmasının sebebi çalışılan hasta gruplarının çok heterojen (yoğun bakım ünitesi hastaları, hematoloji hastaları, çocuk hastalar, malignitesi olan hastalar) yapıda olmasına bağlıdır. Çalışmamızda tek bir klinik ve hasta grubu seçilmeyip retrospektif



olarak saptayabildiğimiz tüm flukonazol dirençli *C. parapsilosis* bakteriyemili olgular incelendiğinden saptadığımız mortalite oranları sınırlar içinde ortalama değerlerdedir.

Demografik özelliklere göz attığımızda hastaların %96.5'inde SVK, %86.3'ünde üriner kateter, %4.5'inde nefrostomi kateteri, %25.0'ında kolostomi mevcutken, %43.1'inde son 1 ayda batin operasyonu öyküsü ve %79.5'inde son 1 ayda TPN kullanımı mevcut idi. Hastaların %65.8 ve %49.9'unda sırasıyla son 90 gün içinde karbapenem ve glikopeptit kullanımı saptadık. Hastalarımızın %29.5'inde kemoterapi alma öyküsü mevcut idi. Barchiesi ve ark. (65) yaptıkları çalışmada hastaların %11'inde batin cerrahisi vardı, %89'unda SVK, %35'inde GİS hastalığı, %33'ünde KVS hastalığı mevcut idi. Dotis ve ark. (54) yaptıkları çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi için risk faktörleri olarak %89 SVK, %16 üriner kateter, %63 TPN olarak gösterilmiştir. Slavansk ve ark. (66) yaptıkları çalışmada TPN kullanımı *C. parapsilosis* kandidemisi için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Almirante ve ark. (67) tarafından İspanya'da kandidemi ile takipli hastalarda yapılan bir çalışmada kandidemi için risk faktörleri vasküler kateterizasyon (%97), antibiyotik kullanım öyküsü (%91), TPN (%54), ameliyat öyküsü olması (%46), immünosupresif tedavi öyküsü olması (%38), malignite (%27), antifungal tedavi almış olma öyküsü (%26), transplant alıcısı olma (%16), nötropeni (%12) ve önceden *Candida* ile kolonize olmak olduğu (%11) saptandı (67).

Yukarıda bildirilen çalışma sonuçlarının da gösterdiği gibi literatüre göz atıldığında *C. parapsilosis* kandidemisi için risk faktörleri arasında uzun süreli kateter veya kalıcı cihaz kullanımı, TPN kullanılması, gastrointestinal cerrahi, AIDS gibi bağışıklığı baskılayan durumların varlığı, yakın zamanda kemoterapi veya immünüpresif ajanların kullanımı, son 90 gün içinde antibiyotik veya antifungal tedavi almış olmak olduğu gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda kontrol grubu bulunmadığından ve sadece flukonazol dirençli *C. parapsilosis* olguları alındığından *Candida parapsilosis* için risk faktörü analizi yapılamamıştır.

Çalışmamızda hastaların %56.9'u erkek %43.1'i kadın idi. Hastaların 17'si (%19.3) çocuk, 71'i (80.6) erişkin idi. Hastaların yaş ortalaması 51.2, çocuk hastaları ortanca yaş değeri 2 (0-17) yıl, erişkin hastaların ortanca yaş değeri 66 (22-91) yıl olarak saptandı. İspanya'dan Almirante ve ark. (67) yaptıkları bir çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi ile takipli 78 hastanın %55'i erkekti ve ortanca yaş 36 (1-80) yıl ve hastaların %28'i 1 yaşın altında idi.

Chen ve ark. (69) yaptığı *C. parapsilosis* kandidemisi ile takipli 77 hastanın incelendiği bir başka çalışmada olguların %58'i erkekti ve ortalama yaş  $50.5 \pm 30.9$  yıldı. Hastaların yaklaşık %25'i 18 yaşın altındaydı. Dotis ve ark. (54) tarafından pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, *C. parapsilosis* enfeksiyonu 3 ile 18 yaş arasındaki çocuklara kıyasla 2 yaşındaki hastalar arasında daha sık (%62'ye karşı %50) olduğu gösterilmiştir. Mesini ve ark. (61) yaptıkları çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi saptanan olguların yaşları *C. parapsilosis* dışı *candidalar* ile oluşan kandidemisi saptanan hastalarından daha genç (medyan yaş 72.5) idi. Bizim çalışmamızdaki cinsiyet ve yaş dağılımı literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hastaların 38'i cerrahi kliniklerde, 40'i dahili servislerde, 8 hasta yoğun bakım ünitesinde, 2 hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta, dahili servisler içinde ilk sırada 13 hasta ile onkoloji servisi yer alırken; cerrahi servisler içinde ilk sırada 20 hasta ile genel cerrahi servisi bulunmakta idi. Almirante ve ark. (67) yaptıkları çalışmada çalışmada hastaların %92'si yatarak, %8'i ayakta tedavi görmekte idi. Yatarak takip edilen hastalardan 16'sı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, 15 hasta yoğun bakım ünitesinde, 11 hasta hematoloji-onkoloji servisinde, 9 hasta çocuk servisinde, 9 hasta genel cerrahide ve 13 hasta diğer tıbbi servislerde idi. Barchiesi ve ark. (65) yaptıkları *C. parapsilosis* kandidemisi ile takipli 63 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %46'sı dahili servislerde, %30'ı cerrahi servislerde, %24'ü yoğun bakım ünitesinde yatmakta idi.

Çalışmamızda *C. parapsilosis* kandidemisi gelişimine kadar hastanedeki toplam yatış süresi ortalama 13.2 gün olarak bulundu. Tanı anında ortalama vücut sıcaklığı 37°C, nabız 90 atım/dk, sistolik tansiyon arteriyel 110 mmHg, diyastolik tansiyon arteriyel 60 mmHg idi. Almirante ve

ark. (67) yaptıkları çalışmada tanı anında tüm hastalarda ateş yüksekliği ve hastaların %22'sinde septik şok mevcuttu.

*C. parapsilosis*, oküler enfeksiyona neden olan en yaygın beşinci mantar türüdür. *C. parapsilosis*'in (%5.0) neden olduğu endoftalmi insidansının *C. albicans*'a (%60) göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (70). Fungal infektif endokardit (İE), tüm İE vakalarının %1.3-6'sını oluşturur. *C. parapsilosis*'e bağlı İE insidansının tüm *Candida* İE vakalarının %17'sini oluşturmaktadır (70). 2019 yılında Sankar ve ark. (71)'in kandidemli olgularda İE varlığının araştırdıkları çalışmasında 6 yıllık bir zaman diliminde %67'si *C. parapsilosis*, %25'i *C. glabrata* ve %8'i *C. albicans* ile enfekte 77 kandidemli olgudan 12'sinde İE tespit edilmişti. Bu 12 olgunun 8'inde etken *C. parapsilosis* idi. Bizim çalışmamızda hastalarımızın üçünde İE tespit edildi. Almirante ve ark. (67) yaptıkları çalışmada ekokardiyografik olarak belgelenmiş üç infektif endokardit olgusu vardı ve bunlardan ikisinde de endoftalmi mevcut idi. ESC 2015 (72) kılavuzunda da belirttiği gibi kandidemi tespit edilen olgularda İE açısından hastaların tetkik edilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda hastalar komorbiditeleri açısından incelendiğinde 42'sinde (%47.7) altta yatan çeşitli hastalıklar saptandı. Altta yatan hastalıklar içinde %11.3 ile DM ilk sırada yer alırken %6.8 ile kalp yetmezliği ikinci sırada %5.6 ile astım üçüncü sırada idi. Hastaneye yatış sebepleri incelendiğinde %22.7'si GİS malignitesi nedeniyle tedavi almak için başvurmuştu. GİS maligniteleri içinde ilk sırayı 8 hasta ile mide ca, ikinci sırayı 5 hasta ile kolon ca almakta idi. Hastaneye yatışının ikinci sık nedeni %11.3 ile KVS hastalıkları ve GİS hastalıkları idi. Hematolojik malignite hastaneye yatışı nedenleri içinde %9 ile üçüncü sırada yer almakta; bunlardan 4'ü AML, 3'ü lenfoma, 1'i ALL idi. Almirante ve ark. (67) yaptıkları çalışmada alt yatan en sık 3 hastalık sırayla %27 malignite, %16 solid organ transplantasyonu, %9 DM olarak bulunmuştur. 1998-2002 yılları arasında Amerika Texas Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada solid organ malignitesi olan hastaların %35'inde *C. parapsilosis* kandidemisi geliştiği gösterilmiştir (73). Chen ve ark. (69) tarafından yapılan başka bir çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi için altta yatan en sık 4 neden;

%28.9 batın içi cerrahi operasyon geçirme, %17.8 KT öyküsü, %17.8 DM, %37.8 GİS malignitesi olarak gösterilmiştir.

Kandida ve bakteriler, her biri diğerinin yaşamını, kolonizasyonunu ve patogenezi birçok yönden etkileyebilmektedir. Daha önceki çalışmalarda sinerjistik ya da antagonistik olabilen bu ilişkiler gösterilmiştir. Çalışmamızda kan kültüründe üreyen *C. parapsilosis*'e hastaların %68.1'inde ek mikroorganizma eşlik etmekte, bu mikroorganizmalar incelendiğinde en çok üreyen mikroorganizma %17 ile *Klebsiella spp.*, ikinci sırada ise *C. parapsilosis* dışındaki mayalar bulunmaktaydı. Barchiesi ve ark. (65) yaptıkları çalışmalarında hastaların %26'sına bakteriyemi eşlik ettiği, Sarı ve ark. (74) yoğun bakım ünitesinde kandidemi tanısı ile takipli nötropenik olmayan hastalarda eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlarda ilk sırada *Acinetobacter spp.*, ikinci ve üçüncü sırada ise *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda eşlik eden en sık bakteriyel etken olan *Klebsiella spp* tespit edilen olgularda ağırlıklı olarak gastrointestinal sistem malignitesi veya batın operasyonu öyküsü olmaması (sadece iki olguda batın operasyonu öyküsü mevcut idi), Sarı ve ark.'ın (74) yoğun bakımda yaptıkları çalışmasında da özellikle üniteye kolonize olma potansiyeli yüksek olan mikroorganizmaların *C. parapsilosis* kandidemisine ağırlıklı olarak eşlik etmesi, bu olgularda kandideminin endojen floradan kaynaklanmasından ziyade, ünite içinde nazokomiyal bulaş ile meydana gelebileceğini akla getirmiştir.

Çalışmamızda kan kültüründe *C. parapsilosis* üremesi oluncaya kadar geçen süreye bakıldığında ortalama 13.2 gün bulunmuştur. Ruiz ve ark. (75) yaptıkları çalışmada nötropenik olmayan kandidemi ile takip edilen hastaların kan kültüründe *Candida* üremesine kadar geçen süre ortalama 25 gün olarak bulunmuştur.

*C. glabrata*'nın aksine, *C. parapsilosis* genel olarak azollere karşı yüksek duyarlılık oranlarına sahiptir (76). Ekinokandinler, şüpheli veya kanıtlanmış sistemik kandidozda, ampirik tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir (76). *C. parapsilosis*, ekinokandinler için diğer *Candida* türlerinden daha yüksek MİK değerlerine sahiptir ancak ekinokandin duyarlılığı tespit etmek için kullanılan kaspofungininin in vitro olarak instabil olması yanlış

sonuçlara neden olabilir bu yüzden ekinokandin direnç sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır (77). Ekinokandinlerdeki bu yüksek MİK değerleri nedeni ile *C. parapsilosis* kandidemilerinde tedavide flukonazol önerilmektedir (76). Ekinokandinlerle tedavi edilen *C. parapsilosis* kandidemisinin daha kötü sonuçlara yol açtığını veya başka bir antifungal sınıfının üstünlüğünü gösteren bir çalışma bulunmamaktadır (76).

Klasik literatür bilgisi olarak *C. parapsilosis*'te azollere karşı direnç oranları düşük olarak bilinmekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda azol direncinde bir artış göze çarpmaktadır. 2019 yılında Arıkan ve ark. (78) tarafından yapılan Türkiye'de çok merkezli bir çalışmada *C. parapsilosis* izolatları için flukonazol direnç oranı %7.7 idi. Merkezler arasında flukonazol direnci büyük ölçüde farklılık göstermekte idi (%0-47.1). Mesini ve ark (61) 2019 yılında yaptığı 1240 kandidemi epizotunun incelendiği bir çalışmada 325 *C. parapsilosis* suşunun %33'ü flukonazol dirençli olarak tespit edilmiştir, ekinokandin direncine ise rastlanılmamıştır. Kazak ve ark. (19) yaptığı çalışmada *C. parapsilosis* suşları %18,2 ile flukonazol direnci açısından ilk sırada idi. *C. parapsilosis*'i sırasıyla %14.3 direnç oranı ile *C. glabrata*, %2.6 ile *C. tropicalis*, %1.4 ile *C. albicans* takip etmekte idi. Azol direncindeki bu artış tedavide etkisi, dirençli olgulardaki klonal ilişki ve gen mutasyonunun araştırılması ihtiyacını doğurmuştur.

Çalışmamızda 88 hastanın 55'ine ampirik antifungal tedavi başlanmıştır. Ampirik antifungal tedaviler içinde %48.8 ile flukonazol ilk sırada, ekinokandinler %6.7 ile ikinci sırada yer almaktadır. Dotis ve ark (54) pediatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada *C. parapsilosis* tedavisi için seçilen antifungal tedavide %51 ile amfoterisin B ilk sırada iken flukonazol %4 ile ikinci sırada yer almıştır. Barchiesi ve ark. (65) yaptıkları çalışmada hastaların %65'i azol ile %11'i ekinokandin, %2'si amfoterisin B ile tedavi edilmiştir. Kale-Pradhan ve ark. (79) yaptıkları bir meta analizde 202 *C. parapsilosis* kandidemisi ve invazif fungal hastalık ile takipli olgunun 102'si ekinokandin, 41'i amfoterisin B ve 12'si de flukonazol ile tedavi edilmiş. Almirante ve ark (67) yaptıkları çalışmada hastalara ortalama 17 gün (2-54 gün) sistemik antifungal tedavi uygulanmış olup, %38'inde flukonazol,

%31'inde amfoterisin B kullanılmıştır. Yukarıdaki literatür örneklerinde de görüldüğü gibi *C. parapsilosis* kandidemilerinde çalışmamızda da olduğu gibi farklı tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Çalışmamızda antifungal tedaviler altında kan kültürü negatifleşmesi incelendiğinde kan kültürü negatifleşmesi için geçen medyan süre 3.89 gün (1-33) olarak bulundu. Antifungal tedavilere göre ayrı ayrı bakıldığında lipozomal amfoterisin B ile 4.67 gün, flukonazol ile 4.10 gün, kaspofungin ile 3.25 ve anidulafungin ile 3.10 gün olduğu tespit edildi ancak tedaviler arasında istatistiksel olarak bir fark saptanamadı. Devrim ve ark (80) yaptıkları çalışmada antifungal tedaviyi takiben negatif kan kültürleri elde etmek için geçen medyan süre 18 gün (10–27) olarak bulunmuştur. Kale-Pradhan ve ark. (79) *C. parapsilosis* fungemilerinde ekinokandin ile diğer antifungallerin etkinliklerinin karşılaştırdıkları çalışmalarında ekinokandin ile diğer antifungaller arasında klinik sonuç açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda da flukonazol dirençli suşlar kullanılmasına ve suşların hepsi ekinokandin duyarlı olmasına rağmen, antifungal tedaviler arasında mortalite açısından fark yoktu.

*C. parapsilosis*'e bağlı kandidemilerde mortalite oranları *C. albicans* ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (78). Tortorano ve ark.'nın (3) yaptıkları çalışmada 30. gün mortalite oranı %37.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada *C. parapsilosis*'e bağlı mortalite *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'e göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (3). Hidekai ve ark. (81) yaptıkları çalışmada *Candida* türlerine göre Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile *C. parapsilosis* için hayatta kalma oranının diğer kandidemilerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterildi. ( $p=0.044$ ). Mesini ve ark. (61) tarafından yapılan çalışmada *C. parapsilosis* için mortalite oranı çalışmadaki *C. parapsilosis* dışındaki *Candida*'lar ile oluşan kandidemilere göre düşük olmakla birlikte %32.4 olarak tespit edilmiştir.

Almirante ve ark (67) yaptıkları çalışmada genel mortalite oranı %23 (n=18), Chen ve ark (69) Tayvanda 77 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada mortalite oranı %41.6 idi. Juyal ve ark. (82) tarafından yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada *C. parapsilosis* kandidemisi ile ilişkili ölüm oranı %32.6 idi. 2010

yılında Dizbay ve ark. (83) yoğun bakım ünitesindeki nütropenik olmayan hastalar ile yaptığı çalışmada %5.7'si flukonazol dirençli olan 27 *C. parapsilosis* suşu için 30. gün mortalite oranı %62.9 olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise mortalite oranı %21.5 olarak bulundu.

**Tablo-29:** Çeşitli çalışmalarda *C. parapsilosis* mortalite oranları

Çalışma referansları	Mortalite % (Toplam hasta sayısı)
84	4(54)
85	16(32)
86	46(13)
87	11(9)
88	23(78)
89	45(64)
90	45(146)
91	14(153)
92	25(16)
93	39 (23)
94	38(64)
95	30 (30)
Ortalama	28.5

Çalışmamızda tüm hastalar için 30. gün mortalitesini etkileyen risk faktörleri araştırıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde 30. gün mortalitesi için risk faktörü olarak kemoterapi alma öyküsü olması saptandı.

Çalışmamızda hastaların %56.9'u erkek, hastaların yaş ortalaması 51.2 idi ve mortalite açısından incelendiğinde cinsiyet ve ortalama yaşın mortalite etkisi saptanmadı. Hirai ve ark. (95) yaptıkları çalışmada hastaların %72.5'i erkek ve yaş ortalaması  $62.3 \pm 15.7$  idi ve cinsiyet ve yaş mortalite açısından incelendiğinde anlamlılık saptanmamıştı.

Çalışmamızda hastalarımızın %40.9'unda femoral katater, %30.6'sında juguler katater, %11'inde ise port katateri mevcut idi. Hastalarımızın %96.5'inde SVK mevcut olup, %74'ünde kateter çekilmiştir. Andes ve ark. (96) tarafından yapılan bir çalışmada ise *C. parapsilosis* kandidemisi ile takipli hastalarda santral SVK çıkarılması, iyi prognoz göstergesi olarak bulunmuş, Fernandez ve ark. (97) yaptığı çalışmada SVK ile ilişkili *C. parapsilosis* kandidemisi olan hastalarda, kateterler hemen çıkarıldığında tedavi başarısının arttığı gösterilmiştir. Devrim ve ark. (80) pediatrik hasta popülasyonu ile yaptıkları çalışmada *C. parapsilosis*

kandidemisi ile takip edilen hematoloji ve onkoloji hastalarında kateterlerin çekilmesinin iyi prognoz göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Chih-Chen ve ark (69) yaptıkları çalışmada kateterin çıkarılması ölüm oranını etkilemediği bulunmuştur. Hirai ve ark. (95) yaptıkları çalışmada SVK çekilmesi mortalite açısından anlamlı bulunmuştur.

Genel olarak klavuzlarda kandidemilerde kateter çekilmesi önerilmesine rağmen (11) çalışmamızda istatistiksel olarak SVK olmasının ve SVK'in çekilmesinin mortalite üzerinde etkisi saptanamamıştır. Benzer şekilde Dotis ve ark (54) yaptıkları çalışmada hastaların %89'unda SVK mevcut olmasına rağmen mortalite üzerine etkisi saptanamamıştır. Literatürde SVK çekilmesinin mortalite üzerindeki incelendiği çalışmalarda çeşitli sonuçlar alınmasının, çalışmalardaki hasta popülasyonlarının az ve heterojen olması olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da hasta sayısı az ve tek merkezli bir çalışma ancak heterojen hasta grubuyla çalışılmış olup, takip eden hekimlerin tedavi yaklaşımları birbirinden farklıdır.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda idrar sondası, nefrostomi sondası, kolostomi, batin operasyonu gibi çeşitli invazif girişimler mevcuttu. Bu parametreler mortalite açısından incelendiğinde tek değişkenli analizlerde kolostomi olmasının mortalite açısından risk faktörü olarak anlamlılığa yakın olmasına rağmen çok değişkenli analizlerde anlamlılık saptanmadı. Dotis ve ark. (54) yaptıkları çalışmada hastaların %89'unda üriner kateter ve %23'ünde batin operasyonu öyküsü mevcuttu ve mortaliteye etkisi saptanamamıştı. Chen ve ark (74) yaptıkları çalışmada hastaların %28.9'da batin operasyonu öyküsü vardı ve mortalite üzerine etkisi saptanamamıştı.

Çalışmamızda hastaların %29.5'inde kemoterapi alma öyküsü mevcuttu ve tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde mortalite üzerinde etkili bulundu. Chen ve ark (69) yaptıkları çalışmada kemoterapi almak mortalite açısından anlamlılığa çok yakın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır.

Çalışmamızda hastaların %65.8'inde karbapenem kullanımı %49.9'unda glikopeptit, %19.2'sinde ise aminoglikozit, %3.4 klaritromisin kullanımı vardı. Kullanılan antibiyotikler mortalite açısından incelendiğinde tek



değişkenli analizde klaritromisin kullanımı mortalite üzerinde anlamlığa yakın olarak bulundu ancak çok değişkenli analizde mortalite üzerinde etkisiz olduğu tespit edildi. Nitekim Barchiesi ve ark. (65) da yaptıkları çalışmada hastaların %91'inde antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu ve mortalite analizinde antibiyotik kullanımının mortalite üzerine etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda altta yatan hastalıkların mortaliteye etkisi incelendiğinde astım ve Down sendromu tek değişkenli analizde anlamlılığa yakın olmakla birlikte çok değişkenli analizlerde anlamlılık saptanmamıştır. Chen ve ark (69) Tayvan'da 77 hasta üzerinden yaptıkları bir çalışmada mortalite oranı %41.6 idi ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri arasında malignite veya metastatik bir tümör vardı.

Çalışmamızda kan kültüründe üremeler arasında eşlik eden *Pseudomonas aeruginosa* üremesi mortalite üzerinde tek değişkenli analizde anlamlığa yakın bulunmakla birlikte çok değişkenli analizde anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamızda tedavide antifungal olarak en çok flukonazol kullanılmış, en fazla ölüm flukonazol kullanan hasta grubunda görülmesine rağmen ekinokandin, vorikonazol, amfoterisin B ile aralarında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Chen ve ark. (71) yaptıkları çalışmada da en sık flukonazol kullanılmış ve yine en fazla ölüm flukonazol kullanan hasta grubunda görülmüş ancak diğer antifungallerle aralarında anlamlılık tespit edilmemiştir. Hirai ve ark (95) ölen hastalar arasında ampirik veya kesin antifungal tedavi mortalite açısından anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda laboratuvar parametreleri incelendiğinde ortalama lökosit sayısı 8505 K/uL, ortalama CRP 2.7 mg/dL ve ortalama trombosit sayısı 142500 K/uL olarak bulunmuş ancak mortaliteye etkileri saptanamamıştır. Ölen ve yaşayan hastalardaki laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda ALT değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.016$ ). Hirai ve ark. (95) yaptıkları çalışmada ortalama lökosit  $8352 \pm 5.06$  ve ortalama crp  $6.96 \pm 6.24$  olarak bulunmuş ve mortalite üzerinde etkisi saptanamamıştır.

MLP (Mikrosatellit length polimorfizm) yöntemi *C. parapsilosis* epidemiyolojisini tespit etmek için 2006 yılından beri özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki *C. parapsilosis* salgın analizlerinde kullanılmaktadır. Lasker ve ark. (98) tarafından 42 *C. parapsilosis* şusuyla 7 mikrosatellit belirteç kullanarak yapılan bir çalışmada 30 genotip tespit edildi ve diskriminasyon gücü 0.97 idi. Sabino ve ark. (99) 2010 yılında Fransa, İspanya, ABD ve Perudan 236 *C. parapsilosis* şusuyla yaptıkları çalışmada CP1, CP4, CP6 ve B5 markırları kullanarak 192 genotip tespit ettiler ve diskriminasyon gücü 0.99 idi. Bizim çalışmamızda CP1, CP4, B5 markırları kullanılmış olup diskriminasyon gücü 0.71 olarak bulunmuştur. Genotip/suş oranı Lasker ve ark. (98) çalışmasında %71, Sabino ve ark. (100) çalışmasında %81.3 olarak bulundu. Çalışmamızda CP1, CP4, B5 markırları kullanılarak 6 genotip tespit edilmiş olup genotip/suş oranı %12.7 olarak saptanmıştır. Badali ve ark. (101) 2017 yılında yaptıkları çalışmada ise 81 *C. parapsilosis* suşunda 68 genotip tespit edilmiş ve genotip/suş oranı %83 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın hem diskriminasyon gücü, hem de genotip/suş oranı literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, çalışmaya dahil edilen suşlar arasındaki filogenetik benzerliğin daha üstün olduğu düşünülmektedir.

2010 yılında Dizbay ve ark. (83) yaptığı çalışmada 27 *C. parapsilosis* suşunda 18'i için Random Amplified Polymorphic Markers (RAPD) analiz yöntemi ile 10 genotip tespit edilmiş, çocuk yoğun bakım ünitesinde aynı dönem içerisinde yatan 5 farklı hastada aynı genotip(G1), yine 2 farklı hastada aynı genotip (G2) tespit edilmiş, anestezi yoğun bakım ünitesinde aynı dönemde yatan 3 hastada aynı genotip (G9) tespit edilmiş.

Çalışmamızda 6 genotip tespit edilmesine karşılık genotip'e göre kategorize edilmiş en küçük yol ağacı grafiğinde 4 ana küme tespit edilmiş olup; bu 4 ana küme de dendogram çizimi sonucu esasen 2 büyük gruba ayrıldı. Nihayetinde çalışmamızdaki *C. parapsilosis* suşları arasında düşük genetik farklılık tespit edildi. Hastaların yattıkları klinikler ayrı ayrı incelendiğinde 2016 yılında onkoloji kliniğinde aynı dönemde 8 *C. parapsilosis* kandidemisi tespit edilmiş olup; hastaların 5'i genotip-1, 3'ü ise genotip-2 ile

enfekte olmuşlardır. 2017 yılında genel cerrahi kliniğinde görülen 4 *C. parapsilosis* kandidemisinde hastaların 3'ü genotip-2 ile enfekte ve takip eden yıl olan 2018 yılındaki *C. parapsilosis* kandidemisi tespit edilen 2 hasta da yine genotip-2 ile enfekte olmuşlardır. Bununla birlikte 2018 yılında genel cerrahi yoğun bakım ünitesi ile yakın mesafede bulunan ve zaman zaman ortak sağlık çalışanlarının görev yaptığı beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi ve kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitelerinde de birer hastada görülen *C. parapsilosis* kandidemisinin de genotip-2 kaynaklı olduğu tespit edilmiştir

Bu bulgular ışığında *C. parapsilosis* kandidemilerinde etkenlerin endojen kaynaklı olmasından ziyade, kolonize olmuş olan tıbbi cihazlarla yapılan invazif girişimler veya kolonize sağlık çalışanları kaynaklı yayıldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, sadece flukonazol dirençli *C. parapsilosis* ile yapılan bir çalışma olduğu için *C. parapsilosis* kandidemisi risk faktörleri analiz edilemedi. İkincisi tek merkezli bir çalışma olduğu için incelenen hasta sayısı düşüktür ve bu da çalışmanın istatistiksel gücünü zayıflatmıştır. Üçüncüsü, 22 yıllık bir veri incelenerek birkaç bölüm ve tıbbi disiplini kapsayan retrospektif bir çalışma olduğundan, her vakanın standart bir yönetimi yoktu. Bu kısıtlılıklara rağmen mikrosatellit genotipleme yöntemi, salgın araştırması sırasında, özellikle *C. parapsilosis* kompleksinin dahil olduğu yerlerde tarama için yararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Çalışmamız, merkezimizde kandidemilerin ikinci en sık nedeni olan *C. parapsilosis* kompleksine bağlı kandideminin 30.günde diğer kandidalara göre düşük olsa da ihmal edilemeyecek bir mortalite ile karakterize olduğunu göstermektedir. Kemoterapi almak mortaliteyi arttırırken antifungal tedavinin türü, sonucu etkilememektedir. Bu bulguları doğrulamak için daha fazla sayıda hasta içeren daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir sonraki aşamada suş sayısını arttırarak ve çalışmamıza kontrol grubu dahil ederek *C. parapsilosis* kandidemisi risk ve salgın analizi yapmayı planlamaktayız

Sonuç olarak; bu çalışma ile *C. parapsilosis*'in hastane kaynaklı yayılım gösterdiği, flukonazol dirençli olsa dahi bunun klinik anlamı olmadığı,

antifungallerin tedavide birbirine üstünlüklerinin bulunmadığı, kandidemilerde genel kabulün aksine santral venöz kataterlerinin çekilmesinin *C. parapsilosis* kandidemisi prognozuna etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Eggimann P, Garbino J, Pittet, D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet infectious diseases* 2003;3(11), 685-702.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent S, Seifert H, Wenzel R, Edmond M. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases* 2004;39(3), 309-317.
3. Tortorano A, 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. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2004;23(4), 317-322.
4. Diekema D, Pfaller M. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2004;25(8), 624-626.
5. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with Candida species in a Turkish University Hospital. *Mycoses* 2006;49(2), 134-138.
6. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9- year study. *Mycoses* 2008;51(3), 248-257.
7. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *Apmis* 2006;114(9), 601-610.

8. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiology & Infection* 2010;138(9), 1328-1335.
9. Nosek J, Holesova Z, Kosa P, Gacser A, Tomaska L. Biology and genetics of the pathogenic yeast *Candida parapsilosis*. *Current genetics* 2009;55(5), 497-509.
10. Trofa D, Gácser A, Nosanchuk J. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2008;21(4), 606-625.
11. Pappas P, Kauffman C, Andes D, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(4), e1-e50.
12. Lockhart S, Messer S, Pfaller A., Diekema D. Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. *Journal of clinical microbiology* 2008;46(8), 2659-2664.
13. Chen Y, Lin Y, Chen K, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in Taiwan. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2010;68(3), 284-292.
14. Gomez Lopez A, Alastruey Izquierdo A, Rodriguez D, et al. Prevalence and susceptibility profile of *C. metapsilosis* and *C. orthopsilosis*: results from population-based surveillance of candidemia in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1506-9.

15. Mirhendi H, Bruun B, Schønheyder HC, et al. Molecular screening for *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* among Danish *Candida parapsilosis* group blood culture isolates: proposal of a new RFLP profile for differentiation. *J Med Microbiol* 2010;59(Pt 4):414-20.
16. Cebeci Güler N, Tosun İ, Bayramoğlu G, Buruk K, Aydın F. Klinik örneklerden izole edilen *Candida parapsilosis* kompleks türlerinin (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis* ve *C. orthopsilosis*) genotipik olarak tanımlanması ve dağılımlarının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(4):723-8.
17. Hilmioğlu Polat S, Sharifynia S, Öz Y, et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis sensu stricto* isolated from bloodstream infections in Turkish patients. *Mycopathologia* 2018;183(4):701-8.
18. Tosun İ, Akyüz Z, Cebeci Güler N, et al. Distribution, virulence attributes and antifungal susceptibility patterns of *Candida parapsilosis* complex strains isolated from clinical samples. *Med Mycol* 2013;51(5):483-92.
19. Kazak E, Akın 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.
20. Howell SA, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus*, and other Yeasts of Medical Importance In: *Manual of Clinical Microbiology* 10.digital Ed. Washington: ASM Press, 2011
21. Tavanti A, Davidson AD, Gow N, Maiden MCJ, Odds FC. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* Groups II and III. *J Clin Microbiol* 2005;43(1):284-292.

22. Tavanti A, Hensgens LA, Ghelardi E, Campa M, Senesi S. Genotyping of *Candida orthopsilosis* clinical isolates by amplification fragment length polymorphism reveals genetic diversity among independent isolates and strain maintenance within patients. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1455-1462.
23. Ellis D, Davis S, Alexiou H, Handke R, Bartley R. Descriptions of medical fungi 2nd edition. Australia: Nexus Print Solutions, 2007
24. Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML, Warnock DW (eds): In: Manual of Clinical Microbiology 10.digital Ed. Washington: ASM Press; 2011.
25. Gayibov Ü. *Candida* Türlerinin Tanımlanmasında İki Farklı Yöntemin Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
26. Larone DH. Medically Important Fungi. 5th editio.; Washington: ASM Press; 2011
27. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed.) *Candida* türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 2. cilt. İstanbul: Nobel Kitabevi Ltd. Şti; 2002. 1797-1809
28. Kosa P, Valach M, Tomaska L, Wolfe KH, Nosek J. Complete DNA sequences of the mitochondrial genomes of the pathogenic yeasts *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis*: Insight into the evolution of linear DNA genomes from mitochondrial telomere mutants. *Nucleic Acids Res* 2006;34(8):2472-2481.
29. Ruiz LDS, Khouri S, Hahn RC, et al. Candidemia by Species of the *Candida parapsilosis* Complex in Children's Hospital: Prevalence,



Biofilm Production and Antifungal Susceptibility. *Mycopathologia* 2013;175(3-4):231-239.

30. Oliveira VKP, Paula CR, Colombo AL, et al. Candidemia and death by candida orthopsilosis and candida metapsilosis in neonates and children. *Pediatr Neonatol* 2014;55(1):75-76.
31. Constante CC, Monteiro AA, Alves SH, et al. Different risk factors for candidemia occur for *Candida* species belonging to the *C. parapsilosis* complex. *Med Mycol* 2014;52(4):403-406.
32. Martí M, Sánchez Reus F, March F, Coll P. Fungemia in a Spanish hospital: the role of *Candida parapsilosis* over a 15-year period. *Scand J Infect Dis* 2014;46:454-461.
33. Trevino RDJ, Rodriguez IP, Zertuche M, et al. Evaluation of in vivo pathogenicity of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* with different enzymatic profiles in a murine model of disseminated candidiasis. *Med Mycol* 2014;52(3):240-245.
34. Németh T, Tóth A, Szenzenstein J, et al. Characterization of Virulence Properties in the *C. parapsilosis* Sensu Lato Species. *PLoS One* 2013;8(7):e68704.
35. Bertini A, De Bernardis F, Hensgens L, Sandini S, Senesi S, Tavanti A. Comparison of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* adhesive properties and pathogenicity. *Int J Med Microbiol* 2013;303(2):98-103.
36. Orsi CF, Colombari B, Blasi E. *Candida metapsilosis* as the least virulent member of the “*C. parapsilosis*” complex. *Med Mycol* 2010;48(8):1024-1033.

37. Gácsér A, Schäfer W, Nosanchuk JS, Salomon S, Nosanchuk JD. Virulence of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* in reconstituted human tissue models. *Fungal Genet Biol* 2007;44(12):1336-1341.
38. Abichacra A, Souza LOP, Cruz LP, et al. Phenotypical properties associated with virulence from clinical isolates belonging to the *Candida parapsilosis* complex. *FEMS Yeast Res* 2013;13(8):831-848.
39. Treviño RDJ, González JG, González GM. Aspartyl proteinase, phospholipase, esterase and hemolysin activities of clinical isolates of the *Candida parapsilosis* species complex. *Med Mycol* 2013;51:331-335.
40. Lattif AA, K. Mukherjee P, Chandra J, et al. Characterization of biofilms formed by *Candida parapsilosis*, *C. metapsilosis*, and *C. orthopsilosis*. *Int J Med Microbiol* 2010;300(4):265-270.
41. Melo AS, Bizerra FC, Freymüller E, Arthington B, Colombo AL. Biofilm production and evaluation of antifungal susceptibility amongst clinical *Candida* spp. isolates, including strains of the *Candida parapsilosis* complex. *Med Mycol* 2011;49(3):253-262.
42. Warnock DW, Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML (eds): In: *Manual of Clinical Microbiology 10.digital Ed. Vol 2*. Washington: ASM Press; 2011
43. Espinel A, Pfaller M, Cantón E, Pemán J. Emerging resistance to azoles and echinocandins: Clinical relevance and laboratory detection. *Curr Fungal Infect Rep* 2010;4(3):186-195.

44. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: Six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):150-156.
45. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43(11):5425-5427
46. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27 A3. 2008.
47. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs: Version 8.0. Eucast. 2015.
48. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. M27-S4. 2012.
49. Hunter P. Reproducibility and indices of discriminatory power of microbial typing methods. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1903-5.
50. Johnson EM, Cavling M. Susceptibility Test Methods: Yeasts and Filamentous Fungi. In: Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, et al.(eds): *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015
51. Erdem F, Tuncer E, Oral G, et al. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Mikrobiyoojil Bulteni* 2012;46(4), 637-48.

52. Kurtaran B, İnal A, Candevir A, et al. Nozokomiyal kandida infeksiyonları: Mikrobiyolojik ve klinik özellikleri. *Flora Dergisi* 2009;2(14), 58-66.
53. Alp S, Arikan S, Gulmez D, et al. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. *Mycoses* 2015;58(8), 498–505.
54. Dotis J, Prasad P, Zaoutis T, et al. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. *The Pediatric infectious disease journal* 2012;31(6), 557.
55. Medrano DJA, Brilhante RSN, Cordeiro RA, et al. Candidemia in a Brazilian hospital: The importance of *Candida parapsilosis*. *Rev. Inst. Med.Trop.* 2006;48 (1): 17-20.
56. Horn D, Neofytos D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-1703.
57. Clark T, Slavinski S, Morgan J, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J. Clin. Microbiol* 2004;42:4468-4472.
58. Kaitwatcharachai C. *Candida parapsilosis* peritonitis in patients on CAPD. *Mycopathologia* 2002;154:181-184.
59. Weems Jr. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clinical infectious diseases* 1992;14(3), 756-766.

60. Sun M, Chen C, Chang Y, et al. Increase in candida parapsilosis candidemia in cancer patients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2019;11(1)
61. Mesini A, Mikulska M, Giacobbe G, et al. Changing epidemiology of candidaemia: Increase in fluconazole- resistant *Candida parapsilosis*. *Mycoses* 2020;63(4), 361-368.
62. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1761-1768.
63. Cicek C, Erman A, Ozhak B, et al. Epidemiology of Candidemia, Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species and Their Impact on Mortality in Adult Patients Admitted to Akdeniz University Hospital. *KLIMIK Journal* 2019;32(3), 250-259.
64. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:745-750.
65. Barchiesi F, Orsetti E, Osimani P, et al. Factors related to outcome of bloodstream infections due to *Candida parapsilosis* complex. *BMC Infect Dis* 2016;16, 387.
66. Slavinski SA, Morgan J, Lott T, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.
67. Almirante B, Rodriguez D, Cuenca M, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006;44:1681-1685.

68. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk J, et al. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2008;21(4), 606-625.
69. Lin C, Liu C, Hsieh F, et al. Antimicrobial susceptibility and clinical outcomes of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a tertiary teaching hospital in Northern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2015;48(5), 552-558.
70. Garzoni C, Nobre V, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis: a comparative review of the literature. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2007;26(12), 915-926.
71. Sankar N, Thakarar K, Rokas K. *Candida* infective endocarditis during the infectious diseases and substance use disorder syndemic: a six-year case series. In *Open Forum Infectious Diseases* Vol. 7 US: Oxford University Press; 2020
72. Habib, G, Lancellotti P, Antunes A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal* 2015;36(44), 3075-3128.
73. Torres A, Kontoyiannis D, Rolston K. High-dose fluconazole therapy for cancer patients with solid tumors and candidemia: an observational, noncomparative retrospective study. *Supportive care in cancer* 2004;12(7), 511-516.
74. Sarı S, Dal H, Mungan C, Tezcan İ, Kazancı B, Turan S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen, Non-nötropenik Kandidemi Olgularının

Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Derg 2018;9(3), 74-7

75. Ortíz G, Osorio J, Valderrama S, et al. Factores de riesgo asociados a candidemia en pacientes críticos no neutropénicos en Colombia. *MedIntensiva* 2016;40:139-144
76. Tóth R, Nosek J, Montes M, et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. *Clin Microbiol Rev* 2019;27;32(2):111-18.
77. Kartsonis N, Killar J, Mixson M, et al. Caspofungin susceptibility testing of isolates from patients with esophageal candidiasis or invasive candidiasis: relationship of MIC to treatment outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49(9), 3616-3623.
78. Arikan S, Gülmez D, Doğan Ö, et al. First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey. *Journal of global antimicrobial resistance* 2019;18, 230–234.
79. Pradhan P, Morgan G, Wilhelm S, Johnson L. Comparative Efficacy of Echinocandins and Non-echinocandins for the Treatment of *Candida parapsilosis* Infections: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010;30(12), 1207-1213.
80. Devrim İ., Yöntem Y., Demirağ B, et al. A Single Center's Experience with *Candida parapsilosis* Related Long-Term Central Venous Access Device Infections: The Port Removal Decision and Its Outcomes. *Pediatric Hematology and Oncology* 2014;31:5, 435-441.
81. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, et al. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A multicenter study. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2019;25(5), 341-345.

82. Juyal D, Kotian S, Sangwan J, Rathaur VK, Sharma N. Clinico-epidemiological profile, risk factors, and prognosis of neonatal candidemia due to *Candida parapsilosis*: An emerging threat to neonates. *Int J Health Allied Sci* 2014;3:100-4
83. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, Sari N, Yalcin B, Kustimur S, Arman D. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010;42(2):114-20.
84. Kossoff E, Buescher M, Karlowicz G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J* 1998;17:504-508.
85. Alonso V, Acha O, Garcia P, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology and factors influencing mortality. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 2003;22:254–257.
86. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin. Infect Dis.* 2003;37:1172–1177
87. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J et al. 2004. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 2004;23:745–750
88. Brito L, Guimaraes T, Nucci M, et al. Clinical and microbiological aspects of candidemia due to *Candida parapsilosis* in Brazilian tertiary care hospitals. *Med. Mycol* 2006;44:261–266.
89. Colombo A, Nucci B, Park J, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J. Clin. Microbiol* 2006;44:2816-2823.



90. Sofair A, Lyon G, Huie M, et al. Epidemiology of community-onset candidemia in Connecticut and Maryland. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43(1), 32-39.
91. Al-Tawfiq J. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996–2004. *International journal of infectious diseases* 2007;11(3), 239-244.
92. Clerihew L, Lamagni T, Brocklehurst P, et. al. *Candida parapsilosis* infection in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2007;92(2), 127-129.
93. Tumbarello M, Posteraro B, Treccarichi E, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *Journal of clinical microbiology* 2007;45(6), 1843-1850.
94. Costa S, Pina C, Mendonca D, Goncalves R. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* 2008;27:365–374.
95. Hirai Y, Asahata S, Ainoda Y, Goto A, Fujita T, Totsuka K. Nosocomial *Candida parapsilosis* candidaemia: risk factors, antifungal susceptibility and outcome. *Journal of Hospital Infection* 2014;87(1), 54–58.
96. Andes D, Safdar R, Baddley N, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(8), 1110-1122.
97. Fernández M, Aguado J, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis*

bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clinical infectious diseases* 2014;58(10), 1413-1421.

98. Reiss E, Lasker B, Lott T, et al. Genotyping of *Candida parapsilosis* from three neonatal intensive care units (NICUs) using a panel of five multilocus microsatellite markers: broad genetic diversity and a cluster of related strains in one NICU. *Infect Genet Evol* 2012;12(8):1654–60.
99. Sabino R, Sampaio P, Rosado L, Videira Z, Grenouillet F, Pais C. Analysis of clinical and environmental *Candida parapsilosis* isolates by microsatellite genotyping--a tool for hospital infection surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(10):954
100. Badali H, Rezaie S, Meis JF, et al. Microsatellite genotyping of clinical *Candida parapsilosis* isolates. *Curr Med Mycol* 2017; 3(4): 15-20

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Reřit Mıstık, Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral, Sayın Prof. Dr. Cüneyt Özakın'a, tezimin oluşumu ve yürütülmesinde büyük emek ve destekleri olan, kendisine ne zaman danışmak istesem kıymetli zamanını ayırıp benimle ilgilenen "danışman hoca" kavramını hakkıyla yerine getiren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Beyza Ener ve Sayın Doç. Dr. Esra Kazak'a, mesleki açıdan kendilerinden çok şey öğrendiğim Sayın Prof. Dr. E. Halis Akalın, Sayın Prof. Dr. Emel Yılmaz, Sayın Doç. Dr. Yasemin Heper'e, yetişmemde ayrıca katkıları olan Sayın Doç. Dr. Melda Sınırtaş, Sayın Prof. Dr. Ferah Budak, Sayın Doç. Dr. Harun Ağca, Sayın Doç. Dr. Oktay Alver, Sayın Doç. Dr. Sevim Akçağlar'a, birlikte uyum içinde çalıştığımı düşündüğüm ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kıymetli başhemşiremiz Sayın Selma Köseođlu nezdinde tüm klinik, poliklinik ve mikrobiyoloji laboratuvarlarındaki hemşire, biyolog, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugünlere gelmemde bana koşulsuz destek sağlayan aileme ve her konuda verdiği destek, güç ve sevgi için eşim Elif Can Semet'e sonsuz teşekkürler.

