

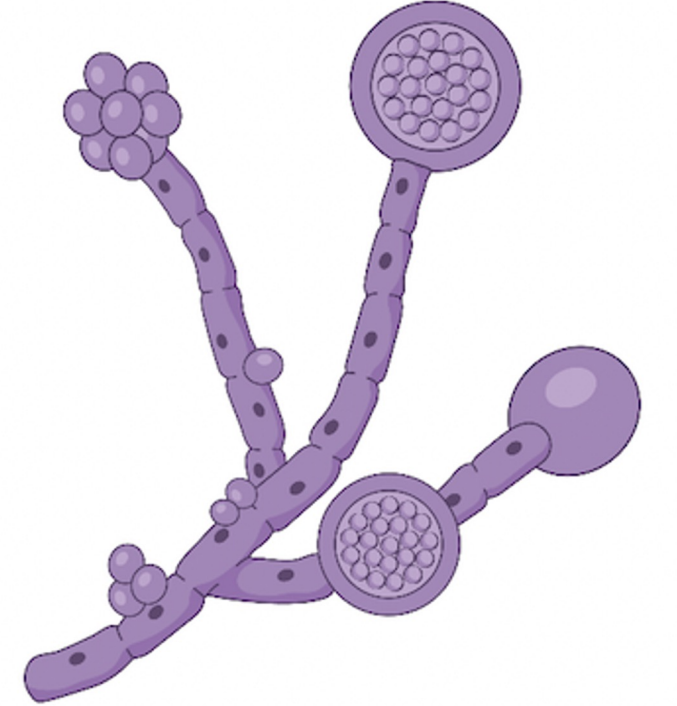


***Candida Parapsilosis*'de Yükselen Azol Direnci, KLİMİK Mantar Enfeksiyonları Çalışma Grubu Çok Merkezli Gözlemsel Araştırma Ön Sonuçları**

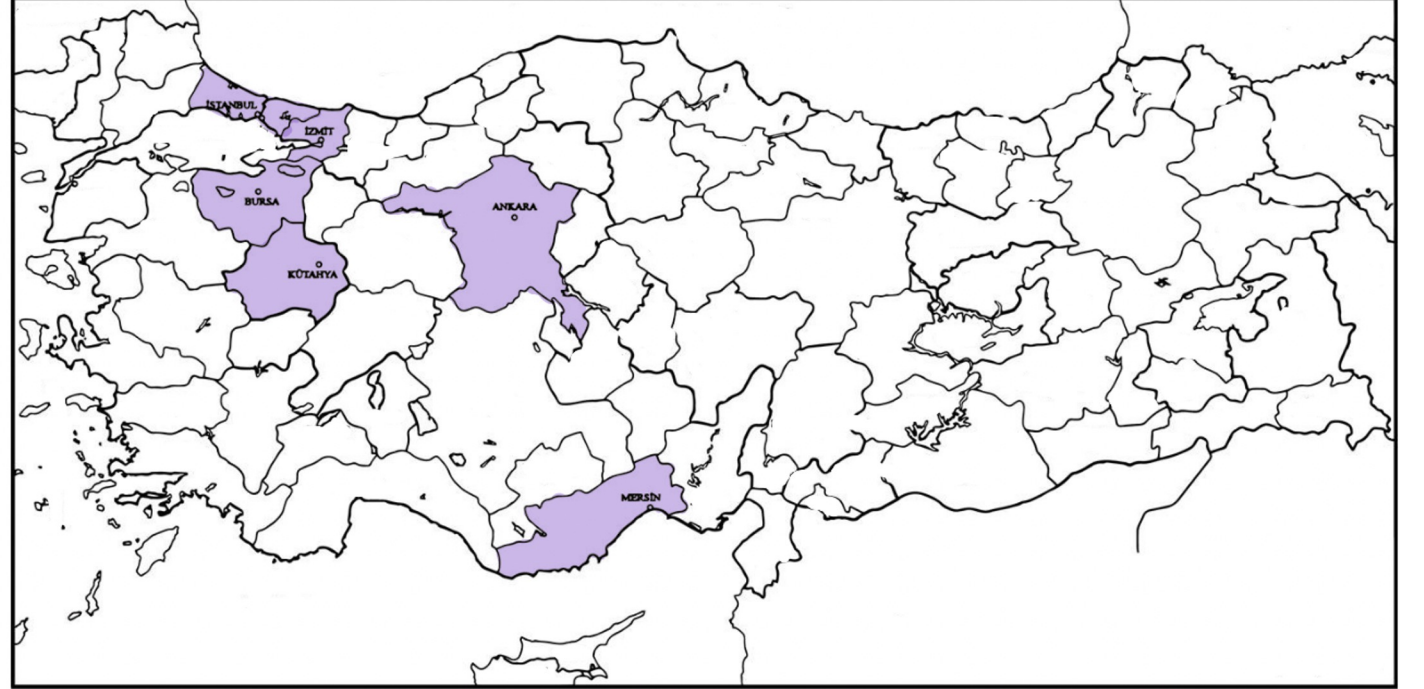
**Kübra Çam, Ahmetcan Sezen, Doğa İlki, Jude Husam Tubail, Şinası Karvar, Nuran Deliağaoğlu
Özlem Özkan-Güler, Birsen Mutlu, Buket Ertürk-Sengel, Arzu İlki, Emel Gürcüoğlu, Demet
Timur, Oğuz Evlice, Aynur Gülcan, Yasemin Tezer, Semra Turan, Çağla Karakoç,
Özlem Doğan, Füsün Can, Önder Ergönül, Süda Tekin**

Candida Parapsilosis ülkemizde birçok merkez tarafından bildirildiği üzere *Candida* türleri arasında kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan en sık ikinci türdür.

Ülkemizde ve Avrupa'da *C.parapsilosis* izolatlarında artmakta olan azol direnci endişe verici düzeye ulaşmıştır.



Bu çalışmanın amacı ülke genelinde farklı merkezden toplanan kandidemi etkeni *C.parapsilosis* izotlarının antifungal duyarlılık profillerini standart mikrodilüsyon testleri ile ortaya koymak,
Standart yöntemlerle dirençli saptanan izolatlarda direnç mekanizmalarını moleküler yöntemlerle göstermek,
Antifungal direnç ile klinik başarısızlık arasındaki ilişkiyi göstermek,



Ön veriler için, 6 şehirden 7 merkez çalışmaya alınmıştır

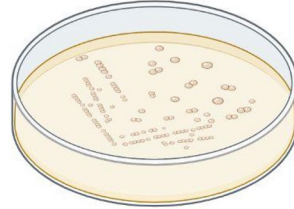


Gereç ve Yöntem

1 Yoğun Bakım Hastalarından Örnek Toplanması



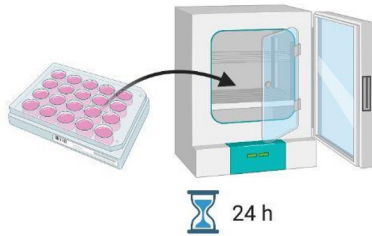
2 C.parapsilosis Kültürü



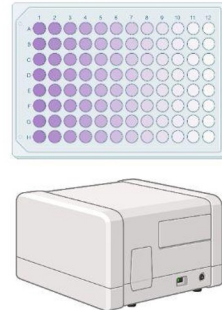
3 Antifungal Plaklarının Hazırlanması
Flukonazol, Vorikonazol, Itrakonazol,
Posakonazol, Micafungin,
Amphotersin B



4 İnkübasyon



5 Microplate Okuyucu



6 Analiz ve STATA

	Amphotericin B	Micafungin 16	Fluconazole 64	Voriconazole 16	Isitraconazole 16	Posaconazole 16	T
K1867	0.05 Sıvımlık	2 Sıvımlık	64 Nemli	1 Nemli	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1868	0.05 Sıvımlık	2 Sıvımlık	64 Nemli	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1869	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	0.5 Nemli	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
ZS.B123							
C. par. ATCC	1.000 Sıvımlık	2.000 Sıvımlık	1.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	
C. par. K	2.000 Sıvımlık	2.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	
K1871	0.000 Sıvımlık	2.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	
K1872	0.000 Sıvımlık	1.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	0.000 Sıvımlık	
K1880	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	0.5	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1886	0.5 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	1	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1887	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	0.5	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1888	0.5 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	0.5	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1889	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	0.5 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1890	2 Sıvımlık	1 Sıvımlık	32	0.5	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1891	2 Sıvımlık	1 Sıvımlık	2 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1892	0.5 Sıvımlık	1 Sıvımlık	32	0.5	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1893	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1894	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1895	1 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1896	2 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	0.5	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	
K1897	0.5 Sıvımlık	1 Sıvımlık	16	1	0.05 Sıvımlık	0.05 Sıvımlık	



Antifungal Duyarlılık Test Sonuçları

Antifungal	Direnç (n)	Direnç (%)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Aralık
Flukonazol	64	54.7	4	32	0.125-64
Vorikonazol	48	41.0	0.125	1	0.03-4
İtrakonazol	15	12.8	0.03	0.25	0.03-16
Posakonazol	4	3.4	0.03	0.03	0.03-2
Mikafungin	2	2	2	2	0.03-4
Amphoteresin B	0	0	0.5	1	0.125-2

Toplamda çalışmaya 117 kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan *C.parapsilosis* izolatı alınmıştır.

Vorikonazol'e dirençli olan 48 suşun tamamı flukonazole de dirençli olup %75 çapraz direnç belirlenmiştir.

4 izolat tüm azollere (pan-azol) dirençli olarak saptanmıştır.

Mikafungin'e duyarlı olmayan iki izolat saptanmış (MIK=4 ug/ml), bu hastalardan Amfoterisin B tedavisi alan hasta sağ kalırken, mikafungin tedavisi alan hasta kaybedilmiştir.



Ölüm Oranları ve Flukonazol Direnci

117 hastada vaka ölüm hızı (CFR): **% 57.3**

Flukonazole duyarlı olmayan hastalarda CFR: **%48.4**

Total atfedilen ölüm hızı: **%47.92**

Flukonazole duyarlı olmayan hastalarda total atfedilen ölüm hızı: **%34**

Flukonazol direncinin mortaliteyi arttıran etkisi gözlenmemiştir.



Tartışma

Bu çalışma, ülkemizde farklı merkezlerden sık izole edilen *Candida parapsilosis* izolatlarının geliştirdikleri direnç ve sebep oldukları ölüm oranlarıyla oluşturduğu bir halk sağlığı tehdidini vurgulamaktadır.

Ön verilere göre, vaka ölüm hızı literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek (**% 57.3**),

Bursa Uludağ Üniversitesi'nde yürütülmüş bir tez çalışmasında (2022), 88 flukonazol dirençli *C.parapsilosis* kandidemi olgusunda 30 günlük mortalite hızı **% 21.5** (n:19) olarak saptanmış,

Mete ve ark, 31 *C.parapsilosis* kandidemi hastasında 30 günlük mortalite hızını **%58** olarak saptamıştır (EJCMID 2022).



Tartışma

Doğan ve ark, çok merkezli gözlemsel çalışma (2020), *C.parapsilosis* en sık 2. tür, mortalite % **21.8** bulunmuş.

Flukonazol direnci % 15 bulunurken, direncin mortalite ile ilişkisi gözlemlenmemiş(IJAA. 2020)

Arastehfar ve ark. (Ege Üniversitesi), Y132F mutasyonu olan flukonazol dirençli *C.parapsilosis* izolatlarında mortalite hızı (%**50**) diğer *C.parapsilosis* (%**16.1**) kandidemilerinden daha yüksek saptanmış (P=0.012)(Frontiers in mic, 2022).

Direnç mekanizmaları moleküler yöntemlerle ortaya çıkarılmalı,

Doğru antifungal seçimi, doğru zamanlama, kaynak kontrolü çok önemli

Tartışma

Gelecek çalışmalar,

Antifungal duyarlılık test çalışmaları

Sanger sekanslama ile direnç genleri irdelenecek

Mikrosatelit genotiplendirme ile klonalite analizi yapılacak

Klinik verilerin alt kırımları detaylandırılacak...





Teşekkürler...