

BÖLÜM 6

FUNGAL ETKENLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Doç. Dr. Gülden Yılmaz

Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotik ve immünsupresif ilaçların yaygın kullanımı, sitotoksik tedaviye bağlı uzun süren nötropeniler, artan kateter ve invaziv alet kullanımı, artan majör kardiyak ve abdominal cerrahi gibi girişimsel işlemler nedeniyle mantar enfeksiyonları daha sık görülür hale gelmiştir. İnvaziv mantar enfeksiyonları sıklıkla ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklar olup en sık karşılaşılan etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir (1).

Fungal enfeksiyonların artması ile bu tip enfeksiyonlarda tedavi başarısızlığı da önemli bir klinik problem oluşturmaktadır. Tedaviye rağmen, enfeksiyonun ilerlemesini gösteren bulguların varlığında antifungal tedavi başarısızlığı düşünlmelidir. Ancak bu durumun kesin bir tanımlaması yoktur ve bireysel yaklaşım gerektirmektedir. Antifungal tedaviye yanıtı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Yanlış tanı, uygunsuz odak kontrolü gibi nedenlerin yanında bu faktörler genellikle; konağa (hastalığın şiddeti, immün yetmezlik), etken mantara (primer ilaç direnci, biyofilm oluşumu vs) veya ilaca bağlı (direnç, uygunsuz kullanım, toksisite, ilaç etkileşimi vs.) olmaktadır. Bunlar arasında antifungal direnç önemli tedavi başarısızlığı nedenlerinden biridir (2).

Antifungal direnç geleneksel olarak primer (intrinsik; antifungale maruziyet öncesi), sekonder (kazanılmış; genotipik değişikliklere bağlı) ve klinik direnç olmak üzere 3 kısımda incelenmektedir. *C.krusei* ve *C.norvegensis*'de doğal flukonazol direnci görülürken *C.lusitaniae* amfoterisin B'ye, *C.krusei* flusitozine, *Aspergillus flukonazole*, mucorales sınıfı vorikonazole doğal olarak dirençlidir. Yine *C.albicans*'da flukonazole, *C. glabrata*'da ekinikandinlere, *Aspergillus*ta azollere ve çok nadir olarak da ekinokandinlere sekonder direnç bildirilmektedir (3).

ve yeni antifungaller de eklenerek 2008 yılında M27-A3 rehberi ve ek bilgi dökümanı yayınlanmıştır. Bir diğer uluslararası sıvı mikrodilüsyon yöntemi ise 'European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)' tarafından 2002 yılından itibaren çeşitli versiyonlarla yenilenen ve daha çok Avrupa'da tercih edilen referans yöntemdir. İki referans yöntem benzer olmakla birlikte, besiyeri içeriği, inokulum miktarı, inkübasyon zamanı ve değerlendirme açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır. EUCAST kılavuzu son yıllarda antifungal duyarlılık sonuçlarının daha erken ve daha objektif olarak değerlendirilmesi yönünde değişiklikler yaparken CLSI da klinik sınır değerleri düşürerek ve 24 saatlik inkübasyonu valide ederek iki yöntemin uyumunu arttırmaya çalışmıştır (1).

Ülkemizde uzunca bir süredir antibiyotik duyarlılık testlerinde CLSI rehberi kullanılmıştır. Son yıllarda ise ülkemizin Avrupa Birliği'ne giriş süreci ve özellikle de EUCAST dökümanlarına ücretsiz olarak web sitesinden (www.eucast.org) ulaşılma kolaylığı nedeni ile Sağlık Bakanlığı'nın da önerileri ile EUCAST rehberine geçiş yapılmıştır (1).

KAYNAKLAR

1. Dalyan Cilo B, Topaç T, Ağca H, Sağlam S, Efe K; Ener B. Candida izolatlarının antifungal duyarlılığının belirlenmesinde Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) sıvı mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2018; 52(1): 35-48.
2. Memişoğlu F. Antifungal tedavide zor konular: İlaç düzeyi takibi, ilaç-ilaç etkileşimleri ve primer tedavi başarısızlığına yaklaşım. KLİMİK Dergisi 2019; 32(2): 177-186.
3. Lewis ER, Fothergill AW. Antifungal Agents. In Diagnosis and Treatment of Fungal Infections (Second edition). Part 3; Pages 79-97.
4. Cuenca-Estrella M. Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. Clin Microbiol Infect 2013; 54-59.
5. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 343-353.
6. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Buitrago MJ, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Head to head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 917-921.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida species from 1997-2016. Open Forum Infect Dis 2019 (Suppl 1); 79-93.
8. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Pelaez T et al. Population based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 3380-3387.
9. Denning DW, Park S, Lass-Flörl C et al. High frequency triazole resistance found in nonculturable Aspergillus fumigatus from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis 2011; 52: 1123-1129.
10. Meis FJ, Chowdhary A, Rhodes JL, Fisher MC, Verweij PE. Clinical implications of globally emerging azole resistance in Aspergillus fumigatus (Review). The Royal Society Publishing 2016; 371.

11. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple triazole resistant *Aspergillus*. N Eng J Med 2007; 356: 1481-1483.
12. Verweij PE et al. International expert opinion on the management of infection caused by azole resistant *Aspergillus fumigatus*. Drug Resist Update 2015; 21-22: 30-40.
13. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: can we retain the clinical use of mold active antifungal azoles? Clin Infect Dis 2016; 62: 362-368.
14. Chen P, Liu M, Zeng Q, Zhang Z, Liu W, Sang H et al. Uncovering new mutations conferring azole resistance in the *Aspergillus fumigatus* cyp51A gene. Frontiers in Microbiology 2020; 10: 3127.
15. Camps SM, Dutilh BE, Arendrup MC, Rijs AJ, Snelders E, Huynen MA et al. Discovery of a HapE mutation that causes azole resistance in *Aspergillus fumigatus* through whole genome sequencing and sexual crossing. PLoS One 2012; 50034.
16. Karabıçak N, Alem N. *Candida* türlerinin triazol antifungal duyarlılık profilleri: Antifungal direncin belirlenmesinde yeni CLSI türe özgü klinik direnç sınır değerleri ve epidemiyolojik eşik değerlerinin uygulanması. Mikrobiyol Bul 2016; 50(1): 122-132.
17. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candidalar*ın tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. Turk J Clin Lab 2017; 8(3): 85-90.
18. Özmerdiven GE, Ak S, Ener B, Ağca H, Cilo BD, Tunca B et al. First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey. J Infect Chemother 2015; 8: 581-586.
19. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline to alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2305-2312.
20. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). Diag Microbiol and Infect Dis 2016; 200-204.
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guideline for the management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62.
22. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Practice guidelines for the management of *Aspergillus*: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 63.