



Geliş(Received) :20.10.2022  
Kabul(Accepted) :21.12.2022

Araştırma Makalesi  
Doi: 10.30708.mantar.1191002

## Yoğun Bakım Hastalarının Kan Kültüründe Üreyen *Candida* Türlerinin Dağılımının Değerlendirilmesi

Fatma GÜNBEY <sup>1\*</sup>, Zülal AŞÇI TORAMAN <sup>2</sup>, Merve AYYILDIZ <sup>3</sup>, Doğukan Faik BAYTAŞ<sup>4</sup>, Yasemin BULUT <sup>5</sup>, Feray Ferda ŞENOL <sup>6</sup>, Yüksel AKKAYA<sup>7</sup>

\*Sorumlu yazar: fatmagunbey@gmail.com

<sup>1</sup>Tatvan Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bitlis, Türkiye  
Orcid No: 0000-0002-6594-7727/fatmagunbey@gmail.com

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Orcid No: 0000-0001-5202-8564/zulalasci@gmail.com

<sup>3</sup>Turhal Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tokat, Türkiye  
Orcid No:0000-0002-9227-6842/mrv\_ayyldz@hotmail.com

<sup>4</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Orcid No:0000-0002-2988-4458/dogukanbaytas@gmail.com

<sup>5</sup>Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
Orcid No: 0000-0002-0002-5510/ybulut@firat.edu.tr

<sup>6</sup>Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ, Türkiye  
Orcid No: 0000-0003-4705-5757/drferdasenol@yahoo.com

<sup>7</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye  
Orcid No:0000-0002-3167-8055/yakkaya2063@gmail.com

**Öz:** Kandidemi, *Candida* (*C.*) türü maya mantarları tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığıdır. Çoğunlukla hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan erken tanısı ve tedavisi zor, mortalitesi yüksek önemli kan dolaşımı enfeksiyonlarından. Kandidemiye neden olan türlerin insidansı ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkedeki hastaneler arasında değişebilmektedir. Kandidemi etkeni en sık *Candida albicans* (*C. albicans*)'dır. Ancak son yıllarda non-albicans *Candida* türleri ile gelişen kandidemi insidansında artış görülmeye başlanmıştır. Bu çalışmada Temmuz 2017- Temmuz 2022 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden kandidemi şüpheli hastalardan gönderilen kan örneklerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı retrospektif olarak yapılmıştır. Laboratuvarımıza gelen kan kültür şişeleri BD BACTEC™ kan kültürü cihazına yerleştirilmiştir. 24 saat sonra pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden direk yapılan Gram boyamada Gram pozitif mantar sporları aranmıştır. Pozitif şişelerden %5 koyun kanlı agar besiyeri (Oxoid, İngiltere), eozin-metilen blue (EMB, Oxoid, İngiltere) ve Sabouraud Dektroz Agar (SDA, Oxoid, İngiltere) pasajları yapılmıştır. Kültürler bakteriyolojik olarak 18-24 saatlik, mikolojik olarak da 18-72 (bazen 1 hafta) saatlik 35-37°C'lik etüvdeki inkübasyonları sonunda üremeleri yönünden değerlendirilmiştir. Mikroorganizmaların tanımlanması; koloni yapıları, Gram boyama, germ tüp testi, konvansiyonel biyokimyasal test sonuçları ve matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) tekniğine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir. *Candida* spp.yönünden pozitif 543 kan kültürünün 208'inde (%38) *C. albicans*, 335 (%62) 'inde non-albicans *Candida* türleri saptanmıştır. Non-albicans türlerden ise en sık 174 (%32) örnekte *C. parapsilosis* izole edilmiştir.

Kandidemi olgularından halen en sık izole edilen tür *C. albicans*'tır. Ancak yoğun bakım hastalarında non-albicans türleri de artan sıklıkla kan enfeksiyonlarına yol açmaya devam etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Candida*, *Candida.albicans*,Sabouraud Dektroz Agar, MALDI-TOF MS.



## Evaluation Of The Distribution Of *Candida* Species In The Blood Culture Of Icu Patients

**Abstract:** Candidemia is an infectious disease caused by yeast fungi of the *Candida* (C.) species. It is one of the important bloodstream infections with high mortality and difficult to early diagnosis and treatment, mostly occurring in the intensive care units of hospitals. The incidence of candidemia-causing species can vary from country to country and even between hospitals in the same country. *Candida albicans* (C. *albicans*) is the most common cause of candidemia. However, in recent years, the incidence of candidemia due to non-*albicans* *Candida* species has increased. In this study, the distribution of *Candida* species detected in blood samples sent from patients with suspected candidemia from intensive care units to the Microbiology laboratory of Firat University Faculty of Medicine between July 2017 and July 2022 was conducted retrospectively. The blood culture bottles delivered to our laboratory were placed in the BD BACTEC™ blood culture device. Gram positive fungal spores were searched in Gram staining done directly from blood culture bottles that gave a positive signal after 24 hours. Passages of 5% sheep blood agar medium (Oxoid, UK), eosin-methylene blue (EMB, Oxoid, UK) and Sabouraud Dekrose Agar (SDA, Oxoid, UK) were made from positive bottles. The cultures were evaluated for their growth at the end of their incubation at 35-37°C for 18-24 hours bacteriologically and 18-72 hours (sometimes 1 week) mycologically. Identification of microorganisms; Colony structures were performed based on Gram stain, germ tube test, conventional biochemical test results and matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) technique. *C. albicans* species were detected in 208 (38%) and non-*albicans* *Candida* species in 335 (62%) of 543 blood cultures positive for *Candida* spp. Among non-*albicans* species, *C. parapsilosis* was most frequently isolated in 174 (32%) samples.

*C. albicans* is still the most frequently isolated species from candidemia cases. However, non-*albicans* species continue to cause blood infections with increasing frequency in intensive care patients.

**Key words:** *Candida*, *Candida albicans*, Sabouraud Dektroz Agar, MALDI-TOF MS.

### Giriş

*Candida* spp. kan dolaşımı enfeksiyonlarından sorumlu üçüncü en yaygın mikroorganizmalardır (Wisplinghoff et al., 2004). Kandidemi, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bir enfeksiyonu temsil eder. Bu, özellikle kritik, stabil olmayan ve ciddi akut komplikasyonları olan yoğun bakım hastalarında belirgindir (Lortholary et al., 2017). Tüm kandidemilerin üçte biri tıbbi veya cerrahi yoğun bakım ünitelerinde meydana gelir ve tüm nedenlere bağlı mortalite %50-60'tır (Colombo et al., 2014; González de Molina et al., 2012; Marriott et al., 2009).

*Candida* enfeksiyonlarının çoğunluğunu *Candida albicans* (C. *albicans*) oluşturmasına rağmen, *Candida* spp. C. *albicans*'dan başka sıklıkla bazı vakalarda veya belirli coğrafi bölgelerde rapor edilmektedir (Barchiesi et al., 2016; Lamothe et al., 2018; Laverdiere et al., 2007; Macphail et al., 2002; Pfaller et al., 2010). Ek olarak, kritik hastalarda ampirik veya önleyici stratejiler için antifungallerin uygulanması azollere ve/veya ekinokandinlere dirençli *Candida* spp.'nin ortaya

çıkmasına neden olmuştur (Arendrup et al., 2013; Chow et al., 2008; Lockhart et al., 2012; Shields et al., 2015).

Uygun antifungal tedavinin hemen başlatılması, hayatta kalma şansını artırmak için çok önemlidir (Kollef et al., 2012). Bununla birlikte, mayalar için kan kültürü duyarlılıkları düşüktür ve uzun süreli inkübasyona (> 24 saat) ihtiyaç duyar. Sonuç olarak, antifungal ilaçlar genellikle yüksek riskli hastalarda profilaktik, önleyici veya ampirik olarak reçete edilir (Playford et al., 2008).

Bu çalışmada Temmuz 2017- Temmuz 2022 tarihleri arasında Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden kandidemi şüpheli hastalardan gönderilen kan örneklerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Temmuz 2017- Temmuz 2022 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerindeki tüm kandidemi vakaları retrospektif olarak incelenmiştir. Bir *Candida* kan dolaşımı enfeksiyonu vakası, geçici olarak ilişkili klinik enfeksiyon belirtileri ve semptomları olan bir hastada kan



kültüründen *Candida* türlerinin periferik izolasyonu olarak tanımlanmıştır. Laboratuvarımıza gelen kan kültür şişeleri BACTEC otomatize kan kültür cihazında (BD Diagnostics, ABD) yerleştirilmiştir. 24 saat sonra pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden direk yapılan Gram boyamada Gram pozitif mantar sporları aranmıştır. Pozitif şişelerden %5 koyun kanlı agar besiyeri (Oxoid, İngiltere), eozin-metilen blue (EMB, Oxoid, İngiltere) besiyeri ve Sabouraud Dektroz Agar (SDA, Oxoid, İngiltere)'a pasajları yapılmıştır. Kültürler bakteriyolojik olarak 18-24 saatlik, mikolojik olarak da 18-72 (bazen 1 hafta) saatlik 35-37°C'lik etüvdeki inkübasyonları sonunda üremeleri yönünden değerlendirilmiştir. Mikroorganizmaların tanımlanması; koloni yapıları, Gram boyama, germ tüp testi, konvansiyonel biyokimyasal test sonuçları ve matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI- TOF MS, Bruker Daltonics; Bremen, Almanya) tekniğine dayalı olarak gerçekleştirilmiştir.

### Bulgular

*Candida* spp. yönünden pozitif 543 kan kültürünün cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 325 (%60) örnek erkek, 218 (%40) kadın hastaya ait olduğu görülmüştür. Pozitif 543 kan kültürünün 208'inde (%38) *C. albicans*, 335 (%62) 'inde non-albicans *Candida* türleri saptanmıştır. Non-albicans türlerden ise en sık 174 (%32) örnekte *C. parapsilosis* izole edilmiştir. *Candida* türlerinin dağılımı Tablo.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *Candida* türlerinin dağılımı

<b><i>Candida</i> türleri</b>	<b>Sayı (%)</b>
<i>Candida albicans</i>	208 (% 38)
<i>Candida parapsilosis</i>	174 (%32)
<i>Candida spp</i>	94 (%17)
<i>Candida tropicalis</i>	22 (%4)
<i>Candida guilliermondii</i>	10 (%2)
<i>Candida glabrata</i>	9 (%2)
<i>Candida lusitanae</i>	8 (%1)
<i>Candida ciferrii</i>	3 (%0.5)
<i>Candida melibiosica</i>	3 (%0.5)
<i>Candida krusei</i>	2 (%0.5)
<i>Candida pelliculosa</i>	2 (%0.5)
<i>Candida utilis</i>	2 (%0.5)
<i>Candida pulcherrima</i>	1 (%0.5)
<b>Toplam (N)</b>	<b>543 (%100)</b>

En fazla dahili yoğun bakım ünitesinden gelen kan kültürlerinde *Candida* ürediği tespit edilmiştir. Diğer yoğun bakım ünitelerindeki üreme dağılımı Tablo.2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Yoğun bakım ünitelerindeki üreme dağılımı

<b>Yoğun bakım ünitesi</b>	<b>Sayı (%)</b>
Dahili yoğun bakım ünitesi	167 (%31)
Anestezi yoğun bakım ünitesi	118 (%22)
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi	92 (%17)
Çocuk yoğun bakım ünitesi	72 (%13)
Onkoloji yoğun bakım ünitesi	28 (%5)
Nefroloji yoğun bakım ünitesi	21 (%4)
Genel cerrahi yoğun bakım ünitesi	17 (%2.5)
Kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım ünitesi	10 (%2)
Beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesi	10 (%2)
Kardiyoloji yoğun bakım ünitesi	3 (%0.5)
Gastroenteroloji yoğun bakım ünitesi	3 (%0.5)
Algoloji yoğun bakım ünitesi	2 (%0.5)
<b>Toplam (N)</b>	<b>543 (%100)</b>

### Tartışma /Discussions

Günümüzde *Candida* türleri ile gelişen enfeksiyonlar, özellikle kandidemi, yoğun bakım ünitelerindeki risk altındaki hasta sayısının artmasıyla daha kritik bir öneme sahip olmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan mantarların %80'inden fazlası *Candida* türleridir (SARI et al., 2018).

*Candida* tarafından en sık kolonize edilen bölgelerin gastrointestinal sistem ve deri olduğu göz önüne alındığında cerrahi hastalar, abdominal cerrahi sırasında gastrointestinal bariyerin kalkması nedeniyle veya parenteral beslenme veya cilt kontaminasyonu nedeniyle fungemi kazanmış olabilir (Clancy et al., 2000; Miranda et al., 2009; Nucci & Anaissie, 2001). Tersine, dahiliye servislerine başvuran hastalarda kandidemi, kortikosteroidler veya diğer immünosupresif ajanlarla yapılan tedavinin bir sonucu olarak daha sık immün sistem disfonksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Kortikosteroidlerin nötrofil alımını ve *Candida*'nın öldürülmesini engellediği bilinmektedir (Vena et al., 2017). Bu nedenle, tıbbi ortamda kandidemi gelişiminde immünosupresif tedavi kritik bir rol oynadığı için, uygulanan immünosupresif tedavide enfeksiyon riski öngörülmesi ve mümkün olan en kısa süre için mümkün olan en düşük immünosupresif ilaç dozu kullanılmalıdır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada sekiz yıllık dönemde 1379 pozitif kan kültürünün 67 (%4.9)'ünde fungal etken saptanmıştır. Etkenlerin 57 (%85.1)'inde *Candida* spp. olduğu belirtilmiştir. Kan kültüründe üreyen 57 *Candida* türünün 49 (%86)'u *C. albicans* dışı *Candida* türleri olup en sık olarak *C. tropicalis* (%51) saptanmıştır. Hematolojik kanserli ve nötropenik hastalarda ampirik antifungal seçerken, bu hastalarda *C. albicans* dışı *Candida* oranının yüksek olduğunun (%86) dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (Yılmaz et al., 2015). Yoğun bakımda yatan nötropenik olmayan hastaların dahil edildiği bir yıllık dönemi kapsayan



çalışmada; *C.albicans* %58.6 (17/29), *C.glabrata* %20.68 (6/29), *C.tropicalis* %6.89 (2/29), *C.parapsilosis* %6.89 (2/29), *C.lucitaniae* %3.44 (1/29), *C.dublinskiensis* %3.44 (1/29) olarak dağıldığı tespit edilmiştir (SARI et al., 2018). Yurt dışında yapılan bir çalışmada ise sadece beş tür *Candida* türünün olguların %92'sini (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.krusei*) oluşturduğu gösterilmiştir. Küresel olarak *C.albicans* sıklığı azalırken, *C.glabrata* ve *C.krusei* stabil kalmakta ve *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis* artmaktadır. Hasta özellikleri ve önceki antifungal tedavinin, coğrafi alandan bağımsız olarak *Candida* spp.'nin dağılımı ve sıklığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Guinea, 2014).

Çalışmamızda bulduğumuz verilerimiz, albicans dışı *Candida* türlerinin yaygınlığının giderek arttığını gösteren dünya raporlarıyla uyumludur ve *C.parapsilosis*, *C.tropikalis* veya *C.glabrata* gibi diğer *Candida* türlerinin kan dolaşımı enfeksiyonlarının daha sık nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (Vena et al., 2017). Ek olarak, *Candida auris* dahil daha az yaygın olan ve yeni tanınan *Candida* türleri artan sıklıkta izole edilmektedir (Chen et al., 2006; Jeffery-Smith et al., 2018; Jung et al., 2015; Khan et al., 2018; Tsai et al., 2018).

Wang ve arkadaşlarının toplam 115 yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada 83 hastada *Candida* üremesi saptamışlardır. Özellikle *C. albicans*, invaziv *Candida* enfeksiyonları olan yoğun bakım hastalarından baskın olan tür olarak izole edilirken; nonalbicans kandidemide etken olarak *C. glabrata* ve *C. tropicalis* ana patojen olarak saptamışlardır. Çalışmada invaziv *Candida* izolatlarının yaklaşık yarısı (%48,19) idrardan izole edilmiştir (B. Wang et al., 2021). Çalışmamızda da *C. albicans*'ı en sık etken olarak saptadık. En sık görülen

2. etkendeki farklılığın çalışmaya dahil edilen örnek farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuçlarımız, önceki çalışmalara benzer şekilde en yaygın üç *Candida* türünün *C.albicans* (%38), *C. parapsilosis* (%31) ve *C. tropicalis* (%4) olduğunu göstermiştir (Pfaller et al., 2007, 2010; H. Wang et al., 2012, 2016; Zhang et al., 2014).

MALDI-TOF MS tanımlaması, spektral model eşleştirme kullanılarak bir suşun özel protein profillerinin bir referans kütüphanesine edinilmesine ve karşılaştırılmasına dayanır. Bu yöntem, tipik olarak biyokimyasal yöntemler kullanılarak ayırt edilmesi zor olan yakından ilişkili türler veya alt türler (örneğin, *C. parapsilosis* / *C. metapsilosis* / *Candida orthopsilosis*) arasında ayırım yapmak için kullanılır (Kolecka et al., 2013; Posteraro et al., 2013; Sendid et al., 2013).

Basit ve hızlı olan bu yöntemde sonuçlar numune başına yaklaşık 30 saniyede elde edilir. Patojen tanımlama süresi, hastanede yatan hastalarda enfeksiyona bağlı ölüm oranlarının önemli bir belirleyicisi olduğundan, bu teknik, klasik yöntemler için harcanan süre dikkate alındığında ölümleri azaltma mücadelesinde önemli bir araçtır (Lima-Neto et al., 2014).

Bu mantarların neden olduğu invaziv enfeksiyonlar, yüksek bir morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Kandideminin hızla tanınması ve uygun antifungal tedavinin hemen başlatılması, sonucun önemli bir belirleyicisidir. Belirli türler için, antifungal ajanlara duyarlılık, epidemiyolojik duyarlılık verilerine dayanarak tahmin edilebilir (Deconinck et al., 2016).

Sonuç olarak yoğun bakım hastalarında sepsis etiyojisi araştırılırken kandidemi akılda tutulmalı ve etkene yönelik tanı testleri istenerek en kısa sürede antifungal tedavi başlanmalıdır.

### Kaynaklar

- Arendrup, M., Dzajic, E., Jensen, R., Johansen, H., Kjaldgaard, P., Knudsen, J., Kristensen, L., Leitz, C., Lemming, L., & Nielsen, L. (2013). Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: Data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(8), e343–e353.
- Barchiesi, F., Orsetti, E., Gesuita, R., Skrami, E., & Manso, E. (2016). Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection*, 44(2), 205–213.
- Chen, S., Slavin, M., Nguyen, Q., Marriott, D., Playford, E., Ellis, D., & Sorrell, T. (2006). Australian Candidemia Study. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis*, 12(10), 1508–1516.
- Chow, J. K., Golan, Y., Ruthazer, R., Karchmer, A. W., Carmeli, Y., Lichtenberg, D. A., Chawla, V., Young, J. A., & Hadley, S. (2008). Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 36(7), 1993–1998.
- Clancy, C., Barchiesi, F., Falconi DiFrancesco, L., Morris, A., Snyderman, D., Yu, V., Scalise, G., & Nguyen, M. (2000). Clinical manifestations and molecular epidemiology of late recurrent candidemia, and implications for management. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(8), 585–592.
- Colombo, A. L., Guimarães, T., Sukienik, T., Pasqualotto, A. C., Andreotti, R., Queiroz-Telles, F., Nouér, S. A., & Nucci, M. (2014). Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: An analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Medicine*, 40(10), 1489–1498.



- Deconinck, L., Meybeck, A., Pradier, M., Patoz, P., Melliez, H., & Senneville, E. (2016). Community acquired fungemia caused by *Candida pulcherrima*: Diagnostic contribution of MALDI-TOF mass spectrometry. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 1–3.
- González de Molina, F. J., León, C., Ruiz-Santana, S., & Saavedra, P. (2012). Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Critical Care*, 16(3), 1–8.
- Guinea, J. (2014). Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 5–10.
- Jeffery-Smith, A., Taori, S. K., Schelenz, S., Jeffery, K., Johnson, E. M., Borman, A., Candida auris Incident Management Team, Manuel, R., & Brown, C. S. (2018). *Candida auris*: A review of the literature. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(1), e00029-17.
- Jung, D. S., Farmakiotis, D., Jiang, Y., Tarrand, J. J., & Kontoyiannis, D. P. (2015). Uncommon *Candida* species fungemia among cancer patients, Houston, Texas, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 21(11), 1942.
- Khan, Z., Ahmad, S., Al-Sweih, N., Joseph, L., Alfouzan, W., & Asadzadeh, M. (2018). Increasing prevalence, molecular characterization and antifungal drug susceptibility of serial *Candida auris* isolates in Kuwait. *PloS One*, 13(4), e0195743.
- Kolecka, A., Khayhan, K., Groenewald, M., Theelen, B., Arabatzis, M., Velegraki, A., Kostrzewa, M., Mares, M., Taj-Aldeen, S. J., & Boekhout, T. (2013). Identification of medically relevant species of arthroconidial yeasts by use of matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(8), 2491–2500.
- Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J. A., & Kumar, A. (2012). Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clinical Infectious Diseases*, 54(12), 1739–1746.
- Lamoth, F., Lockhart, S. R., Berkow, E. L., & Calandra, T. (2018). Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(suppl\_1), i4–i13.
- Laverdiere, M., Labbé, A.-C., Restieri, C., Rotstein, C., Heyland, D., Madger, S., & Stewart, T. (2007). Susceptibility patterns of *Candida* species recovered from Canadian intensive care units. *Journal of Critical Care*, 22(3), 245–250.
- Lima-Neto, R., Santos, C., Lima, N., Sampaio, P., Pais, C., & Neves, R. P. (2014). Application of MALDI-TOF MS for requalification of a *Candida* clinical isolates culture collection. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45, 515–522.
- Lockhart, S. R., Iqbal, N., Cleveland, A. A., Farley, M. M., Harrison, L. H., Bolden, C. B., Baughman, W., Stein, B., Hollick, R., & Park, B. J. (2012). Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two US cities from 2008 to 2011. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(11), 3435–3442.
- Lortholary, O., Renaudat, C., Sitbon, K., Desnos-Ollivier, M., Bretagne, S., & Dromer, F. (2017). The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Medicine*, 43(5), 652–662.
- Macphail, G., Taylor, G., Buchanan-Chell, M., Ross, C., Wilson, S., & Kureishi, A. (2002). Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: A five-year review at three Canadian hospitals: Epidemiologie, Behandlung und ausgang von Candidämien: Eine Fünfjahresübersicht an drei kanadischen Hospitälern. *Mycoses*, 45(5-6), 141–145.
- Marriott, D. J., Playford, E. G., Chen, S., Slavin, M., Nguyen, Q., Ellis, D., & Sorrell, T. C. (2009). Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Critical Care*, 13(4), 1–8.
- Miranda, L., Van Der Heijden, I., Costa, S., Sousa, A., Sienra, R., Gobara, S., Santos, C., Lobo, R., Pessoa Jr, V., & Levin, A. (2009). *Candida* colonisation as a source for candidaemia. *Journal of Hospital Infection*, 72(1), 9–16.
- Nucci, M., & Anaissie, E. (2001). Revisiting the source of candidemia: Skin or gut? *Clinical Infectious Diseases*, 33(12), 1959–1967.
- Pfaller, M., Diekema, D., Gibbs, D., Newell, V., Ellis, D., Tullio, V., Rodloff, A., Fu, W., & Ling, T. (2010). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: A 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(4), 1366–1377.
- Pfaller, M., Diekema, D., Gibbs, D., Newell, V., Meis, J., Gould, I., Fu, W., Colombo, A., & Rodriguez-Noriega, E. (2007). Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: An 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(6), 1735–1745.
- Playford, E. G., Eggimann, P., & Calandra, T. (2008). Antifungals in the ICU. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21(6), 610–619.
- Posteraro, B., De Carolis, E., Vella, A., & Sanguinetti, M. (2013). MALDI-TOF mass spectrometry in the clinical mycology laboratory: Identification of fungi and beyond. *Expert Review of Proteomics*, 10(2), 151–164.



- Sarı, S., Cankar Dal, H., Mungan, İ., Tezcan, B., Kazancı, D., & Turan, S. (2018). Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen, Non-nötropenik Kandidemi Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*, 9(3), 74–77.
- Sendid, B., Ducoroy, P., François, N., Lucchi, G., Spinali, S., Vagner, O., Damiens, S., Bonnin, A., Poulain, D., & Dalle, F. (2013). Evaluation of MALDI-TOF mass spectrometry for the identification of medically-important yeasts in the clinical laboratories of Dijon and Lille hospitals. *Medical Mycology*, 51(1), 25–32.
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., & Clancy, C. J. (2015). Clinical perspectives on echinocandin resistance among *Candida* species. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(6), 514–522.
- Tsai, M.-H., Hsu, J.-F., Yang, L.-Y., Pan, Y.-B., Lai, M.-Y., Chu, S.-M., Huang, H.-R., Chiang, M.-C., Fu, R.-H., & Lu, J.-J. (2018). Candidemia due to uncommon *Candida* species in children: New threat and impacts on outcomes. *Scientific Reports*, 8(1), 1–9.
- Vena, A., Bouza, E., Valerio, M., Padilla, B., Paño-Pardo, J. R., Fernández-Ruiz, M., Díaz Martín, A., Salavert, M., Mularoni, A., & Puig-Asensio, M. (2017). Candidemia in non-ICU surgical wards: Comparison with medical wards. *PLoS One*, 12(10), e0185339.
- Wang, B., He, X., Lu, F., Li, Y., Wang, Y., Zhang, M., Huang, Y., & Xia, J. (2021). *Candida* Isolates From Blood and Other Normally Sterile Foci From ICU Patients: Determination of Epidemiology, Antifungal Susceptibility Profile and Evaluation of Associated Risk Factors. *Frontiers in Public Health*, 9.
- Wang, H., Fan, Y.-Y., Kudinha, T., Xu, Z.-P., Xiao, M., Zhang, L., Fan, X., Kong, F., & Xu, Y.-C. (2016). A comprehensive evaluation of the Bruker Biotyper MS and Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry systems for identification of yeasts, part of the National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study, 2012 to 2013. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(5), 1376–1380.
- Wang, H., Xiao, M., Chen, S. C.-A., Kong, F., Sun, Z.-Y., Liao, K., Lu, J., Shao, H.-F., Yan, Y., & Fan, H. (2012). In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(12), 3952–3959.
- Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(3), 309–317.
- Yılmaz, G., Çiftçioğlu, A., Gündüz, M., Özen, M., Sarıcaoğlu, E. M., & Akan, H. (2015). Kandidemi saptanan hematolojik kanserli hastalarda etken dağılımı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*, 28(3), 117–121.
- Zhang, L., Xiao, M., Wang, H., Gao, R., Fan, X., Brown, M., Gray, T. J., Kong, F., & Xu, Y.-C. (2014). Yeast identification algorithm based on use of the Vitek MS system selectively supplemented with ribosomal DNA sequencing: Proposal of a reference assay for invasive fungal surveillance programs in China. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(2), 572–577.