



Geliş(Received) :21.10.2022

Kabul(Accepted) :21.12.2022

Araştırma Makalesi

Doi: 10.30708.mantar.1192975

Pandemi Döneminde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Senanur AYDOĞAN^{1*}, Rugıyya SAMADZADE²
Salih MAÇİN³, Hatice TÜRK DAĞI⁴, Duygu FINDIK⁵

*Sorumlu yazar: senanur.aydogan@outlook.com

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Orcid No: 0000-0002-8766-7777/senanur.aydogan@outlook.com

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Orcid No: 0000-0002-7079-8500/rukiyesamadzade@gmail.com

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Orcid No: 0000-0002-1871-3629/salihmacin@hotmail.com

⁴Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Orcid No: 0000-0002-0291-4987/haticeturkdagi@yahoo.com

⁵Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Orcid No: 0000-0002-0342-0364/dfindik@selcuk.edu.tr

Öz: Hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli sebeplerinden biri olan *Candida* türleri, kan kültürlerinde en sık izole edilen mantarlardan biridir. Bu çalışmanın amacı pandemi döneminde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılığının değerlendirilmesidir. Selçuk Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürleri Ocak 2020-Temmuz 2022 tarihleri arasında geriye dönük olarak incelenmiştir. Tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testleri için VITEK 2 Compact® sistemi kullanılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre *Candida albicans* 36 (%42.8), *Candida parapsilosis* 24 (%28.6), *Candida glabrata* 13 (%15.5), *Candida tropicalis* 5 (%5.9), *Candida krusei* (*Issatchenkia orientalis*) 4 (%4.8), *Candida guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*) 1 (%1.2) ve *Candida sphaerica* 1 (%1.2) izolatta saptanmıştır. Ayrıca, çalışmada en yüksek direnç caspofungine (%7.4) saptanırken, en düşük antifungal direnç amfoterisin B'ye (%1.8) karşı belirlenmiştir. Sonuç olarak özellikle yenidoğanlarda, yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi, tedaviye yön vermesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antifungal duyarlılık, *Candida* türleri, Kan kültürü, Pandemi

Distribution Of *Candida* Species Isolated From Blood Cultures During The Pandemic Period And Evaluation Of Antifungal Susceptibility

Abstract: *Candida* species, one of the most important causes of hospital-acquired infections, is one of the most frequently isolated fungi in blood cultures. The aim of this study is to evaluate the distribution and antifungal sensitivity of *Candida* species isolated from blood cultures during the pandemic period. Blood cultures sent to Selçuk University Medical Microbiology Laboratory were retrospectively examined between January 2020 and July 2022. Vitek 2 Compact® system was used for species identification and antifungal susceptibility tests. According to the results of the study *Candida albicans* 36 (42.8%), *Candida parapsilosis* 24 (28.6%), *Candida glabrata* 13 (15.5%), *Candida tropicalis* 5 (5.9%), *Candida krusei* (*Issatchenkia orientalis*) 4 (4.8%) *Candida guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*) 1 (1.2%) and *Candida sphaerica* 1 (1.2%) were found to be isolated. In addition, in the study, the highest resistance was determined against caspofungin (7.4%), while the lowest antifungal resistance was determined against amphotericin B (1.8%). In conclusion, it is important to type *Candida* species and determine their antifungal susceptibility, especially in newborns and patients treated in intensive care units, in terms of guiding the treatment.

Key words: Antifungal sensitivity, *Candida* species, Blood culture, Pandemic



Giriş

Candida türleri dünya genelinde invaziv mantar enfeksiyonlarının en yaygın nedenlerinden biridir (Kullberg ve Arendrup, 2015). Deri, mukoza, gastrointestinal sistem ve vajenin normal florasında bulunarak fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Gültekin ve ark., 2011, Karabıçak ve ark., 2015, Koçak ve ark., 2011). *Candida* enfeksiyonlarında risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanılması, yoğun bakımda yatış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon, total parenteral beslenme uygulaması, hemodiyaliz, parenteral nütrisyon, eşlik eden hastalıkların varlığı (Behçet hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, vs.), santral venöz kateter, nazogastrik kateter, periferik venöz kateter gibi invaziv işlemler, cerrahi operasyonlar ve organ transplantasyonu yer almaktadır (Blumberg ve ark., 2001, Duel ve ark., 2002).

Günümüzde *Candida* türleri genellikle immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülmekteyken farklı hasta gruplarında da giderek artmaktadır (Gültekin ve ark., 2011, Karabıçak ve ark., 2015, Koçak ve ark., 2011). *Candida* spp., özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda önemli bir enfeksiyon etkenidir (Ağca ve ark., 2015, Sardi ve ark., 2013, Şahiner ve ark., 2011).

Kandidemi, *Candida* spp.'nin kandan izole edilmesi olarak tanımlanmaktadır (11). *Candida albicans*, kan kültürlerinde saptanan en sık kandidemi etkeni olmasına rağmen, *albicans* dışı türlerin sıklığı da her geçen gün artmaktadır (Ağca ve ark., 2015, Sardi ve ark., 2013, Şahiner ve ark., 2011).

Antibiyotiklerde olduğu gibi antifungal ilaçların yaygın kullanımı *Candida* türlerinin antifungal ajanlara karşı duyarlılık paternlerini değiştirmiştir (Bayram ve ark., 2012, Keçeli ve ark., 2010). Bu sebeple uygun antifungal tedavinin belirlenmesinde, *Candida*'ların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin uygulanması büyük önem taşımaktadır (Gültekin ve ark., 2010, Bayram ve ark., 2012, Keçeli ve ark., 2010).

Bu çalışmada, pandemi döneminde laboratuvarımıza çeşitli klinik birimlerden gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2020-Temmuz 2022 tarihleri arasında çeşitli klinik birimlerden gönderilen kan kültürü sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Aynı

hastadan izole edilen tekrarlayan izolatlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yetişkin ve çocuk yaş gruplarındaki tüm hastalardan steril şartlarda alınıp kan kültür şişelerine inoküle edilen kan örnekleri BACTEC otomatik kan kültürü cihazında (Becton Dickinson, ABD) inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden gram boyama yapıp Eosin-Methylene Blue (EMB) ve %5 koyun kanlı Columbia agar (Becton Dickinson, ABD) besiyerlerine ekilerek 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Gram boyamasında maya hücresi görülen örnekler Sabouraud dekstroz agar besiyerine pasajlanarak 37°C'de 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Üreyen maya izolatları, konvansiyonel yöntemler ve/veya VITEK® 2 Kompakt Sistemi (bioMérieux, Fransa) ile maya tanımlama kartları (YST) kullanılarak tanımlanmış ve antifungal duyarlılıkları AST-YST07 kartları kullanılarak araştırılmıştır. İzolatların kaspofungin, flusitozin, vorikonazol, mikafungin, amfoterisin B ve flukonazole duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre belirlenmiştir.

Bulgular /

Çalışma süresince laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinde 82 hastadan toplam 84 *Candida* türü saptanmıştır. Bu hastaların 42'sinin (%51.2) kadın, 40'ının (%48.8) erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde 37'sinin 18 ve 18 yaş altında, 29'unun da 60 yaş üstünde olduğu gözlenmiştir. *Candida* türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Örneklerin 52'sinin (%61.9) yoğun bakım ünitelerinde, 29'unun (%34.5) servislerde ve 3'ünün (%3.6) polikliniklerde tedavi gören hastalardan gönderildiği belirlenmiştir. *Candida* türlerinin klinik birimlere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. 84 izolatin 36'sı (%42.8) *Candida albicans* (*C.albicans*), 24'ü (%28.6) *Candida parapsilosis* (*C.parapsilosis*), 13'ü (%15.5) *Candida glabrata* (*C.glabrata*), 5'i (%5.9) *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), 4'ü (%4.8) *Candida krusei* (*C.krusei*; *Issatchenkia orientalis*), 1'i (%1.2) *Candida guilliermondii* (*C.guilliermondii*; *Meyerozyma guilliermondii*) ve 1'i (%1.2) *Candida sphaerica* (*C.sphaerica*) olarak tiplendirilmiştir. İki olguda, farklı zamanlarda iki ayrı *Candida* türü (*C.albicans*-*C.parapsilosis*, *C.albicans*-*C.glabrata*) izole edilmiştir. 54 izolatin direnç oranları ise caspofunginde %7.4, flukonazolda %6.6, flusitozinde %3.7, mikafunginde %3.7, vorikonazolde %2.3, amfoterisin B'de %1.8, olarak tespit edilmiştir. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen *Candida* türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı [n (%)].

	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.krusei</i>	*Diğer	Toplam
≤18	16 (19)	11 (13.1)	7 (8.3)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	37(44.1)
19-35	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	6 (7.1)
36-60	4 (4.8)	6 (7.1)	2 (2.4)	0	0	0	12(14.3)
>60	14 (16.7)	4 (4.8)	4 (4.8)	3 (3.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	29(34.5)
Toplam	36 (42.9)	23 (27.4)	14 (16.7)	5 (5.8)	4 (4.8)	2(2.4)	84 (100)

**C.guilliermondii* ve *C.sphaerica*Tablo 2. İzole edilen *Candida* türlerinin klinik birimlere göre dağılımı [n (%)]

	Yoğun Bakım Üniteleri	Klinikler	Toplam
<i>C.albicans</i>	23 (27.4)	13 (15.4)	36 (42.9)
<i>C.parapsilosis</i>	15 (17.8)	9 (10.8)	24 (28.5)
<i>C.glabrata</i>	10 (11.9)	3 (3.4)	13 (15.5)
<i>C.tropicalis</i>	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (5.9)
<i>C.krusei</i>	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (4.8)
<i>C.guilliermondii</i> <i>C.sphaerica</i>	-	1 (1.2)	1 (1.2)
	1 (1.2)	-	1 (1.2)
Toplam	52 (61.9)	32 (38)	84 (100)

Tablo 3. İzole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları [n].

	<i>C.albicans</i>			<i>C.parapsilosis</i>			<i>C.glabrata</i>			<i>C.tropicalis</i>			<i>C.krusei</i>			Toplam [n(%)]		
	*S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Casposfungin	22	-	1	15	-	1	3	4	2	3	-	-	1	1	-	45(83.4)	5(9.2)	4(7.4)
Flusitozin	23	-	-	16	-	-	9	-	-	2	-	1	1	1	-	51(94.5)	1(1.8)	2(3.7)
Vorikonazol	22	-	1	14	1	1	-	-	-	3	-	-	2	-	-	42(95.4)	1(2.3)	1(2.3)
Mikafungin	22	-	1	15	1	-	8	-	1	3	-	-	2	-	-	51(94.5)	1(1.8)	2(3.7)
Amfoterisin B	22	-	1	16	-	-	9	-	-	3	-	-	2	-	-	53(98.2)	-	1(1.8)
Flukonazol**	23	-	-	13	2	1	-	-	-	3	-	-	-	-	2	40(88.9)	2(4.5)	3(6.6)

Tartışma

Son yıllarda hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında *Candida* türleri gittikçe artan oranlarda saptanmaktadır. Yapılan son çalışma verileri kandidemilerde mortalite oranlarının %20-30 arasında değiştiğini göstermiştir. Tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak hastaların yaşam sürelerinin uzaması, santral venöz kateter uygulamaları, yoğun antineoplastik ve antibiyotik tedavileri, solid organ transplantasyonları gibi nedenler kandidemilerde artışa sebep olmaktadır (Yeşil ve ark., 2020, Zhang ve ark., 2012).

Yapılan çeşitli araştırmalarda kandideminin erkeklerde daha sık görüldüğü (%55-59) saptanmıştır (Bedini ve ark., 2006, Colombo ve ark., 2006, Yapar ve ark., 2006). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların %51.2'si kadın, %48.78'si erkek olmuştur. Sonuç olarak kadın/erkek oranı birbirine yakın olmakla beraber erkek olguların daha düşük oranda olduğu belirlenmiştir.

Gültekin ve ark. tarafından yapılan çalışmada *Candida* suşları en çok 60 yaş üzerindeki olgularda saptanmıştır. Benzer şekilde çeşitli çalışmalarda yaş ortalamaları erişkinlerde ayrı ayrı hesaplandığında; 55-63, çocuk yaş grubu ile beraber hesaplandığında ise

beklediği gibi daha düşük (41-50.6) olarak bildirilmiştir (Pappas ve ark., 2003). Diekema ve ark. saptadıkları olguların %67'sinin 50 yaş üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmamızda yaş dağılımına göre tür düzeyinde dağılım incelendiğinde en yüksek prevalans (n=37) çocuk yaş grubunda, en düşük prevalans ise (n=6) 19-35 yaş arasında saptanmıştır (Tablo 1).

Candida türlerinin görülme sıklığı ile ilgili olarak coğrafi bölgelere ve ülkelere göre farklı oranlar bildirilmektedir. İnsanlarda görülen *Candida* enfeksiyonlarının % 95'inden fazlasında etken olarak beş tür: *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.krusei* gösterilmektedir (Warnock ve ark., 2007, Falagas ve ark., 2010). 2016 yılında Türk Dağı ve ark. tarafından yapılan çalışmada kan kültürlerinde; %47.5 *C.albicans*, %18 *C.glabrata*, %14 *C.parapsilosis*, %12 *C.tropicalis*, %5 *C.kefyr*, %3.5 *C.lusitanae* ürettiği saptanmıştır. Benzer çalışmalarda kan kültürlerinde en sık saptanan *Candida* türünün *C.albicans* olduğu bilinmesine rağmen bazı çalışmalarda ise *C.parapsilosis* ilk sırada yer almaktadır (Etiz ve ark., 2015). Dünya genelinde *Candida* ile ilgili verilerin analiz edildiği bir araştırmada: Orta ve Kuzey Avrupa ile ABD'de en sık



tespit edilen etkenin *C.albicans*; Güney Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da non-albicans türler olduğu bildirilmiştir (Tsekoura ve ark., 2019 Medrano ve ark., 2006).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda; Bakır ve ark. *C.albicans*'ı %37.2, *C.parapsilosis*'i %32.2, *C.tropicalis*'i %12.2 olarak saptarken, Gültekin ve ark. Bu oranları sırasıyla %49, %23, %14, Öztürk ve ark. %53, %30, %5.5, Aydın ve ark. %34.3, %28.9, %8.4 tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarımıza göre kan kültürlerinde en sık saptanan etken *C.albicans* (%42.85) iken, ikinci sırada *C.parapsilosis* (%28.57) olmuştur. Araştırma sonuçlarımız ülkemizdeki kandidemilerde saptanmış epidemiyolojik verilerle benzerlik göstermektedir.

Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının %10-20'si yoğun bakım ünitelerindeki *Candida* türlerinden kaynaklanmaktadır. Koçak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kandidemi vakalarının %34'ünü yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların oluşturduğu saptanmıştır. Erdem ve ark. tarafından yapılan benzeri bir çalışmada invaziv *Candida* enfeksiyonu görülen hastaların %87.3'nün yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar olduğunu bildirilmiştir. Çalışkan ve ark. yaptıkları araştırmada kandidemi vakalarının %78'inin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görüldüğünü belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda hastane kaynaklı enfeksiyonların sıklığının hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle yoğun bakım servislerinde venöz kateter, endotrakeal entübasyon, hiperalimentasyon sıvısı, yoğun profilaktik antibiyotik ve antifungal uygulamalarının kandidemi için önemli risk faktörleri olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (Akalin, 2008). Sarıgüzel ve ark. yaptıkları araştırmada 175 izolatin; %80.5'sini YBÜ'de, %16.5'sini dahili servislerde, %2.8'sini cerrahi servislerde yatan hastalardan saptamışlardır. Öztürk ve ark. 36 izolatin %50.0'sini YBÜ'lerde, %36.0'sını cerrahi servisinde, %14.0'sını dâhili birimlerde tedavi alan hastalarda bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışma sonuçlarına göre *Candida* izolatlarının %61.9'u YBÜ'de saptanmıştır. Ayrıca, çalışma sonuçlarına göre YBÜ'de en çok saptanan kandidemi etkeni *C.albicans* (%27.4) olmuştur (Tablo 2). Çalışmamızla beraber diğer çalışmalar da göz önünde bulundurularak yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta grubunun kandidemi oluşma riski açısından yakın takip edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Günümüzde kandidemi insidansında artış görülmekle birlikte *Candida* türlerinin sık kullanılan antifungal ajanlara karşı direnç oranlarında belirgin bir artış da tespit edilmektedir. Literatür verilerine bakıldığında antifungal direnç oranları ile ilgili olarak farklı merkezlerden farklı oranlar bildirilmiştir (Çiçek ve ark., 2015). Çalışmaların çoğunda amfoterisin B direnci ya tespit edilmemiş ya da birkaç suş için saptanmıştır (Özbek ve ark., 2012). Kaur ve ark. yaptıkları çalışmada; amfoterisin B'ye %12.2, kaspofungin'e %7.3, flukonazol'a %12.2, vorikonazol'a %4.5, flusitozin'e %4.5, mikafungin'e %12.2 direnç saptanmıştır. Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada amfoterisin B'ye %2.9, flukonazole %5.9, itrakonazol %4.2 ve vorikonazol %2.5 oranında direnç saptanmıştır (Pahva ve ark., 2014).

VITEK 2.0 Compact maya duyarlılık sistemi kullanarak kan kültürlerindeki *Candida* türlerinin varlığını tespit eden Sarıgüzel ve ark. *C.albicans* suşlarının %5.8'i amfoterisin B'ye, %2.9'u flukonazol'e dirençli olarak bulunurken diğer antifungallere direnç saptanmamıştır. Aynı yöntemle Erdem ve ark. amfoterisin B direncini, 114 *Candida* suşunun 5'inde (%4.4) saptarken, Savcı ve ark. 28 *C.albicans* suşunun bir tanesinde (%3.5) bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sıvı dilüsyon yöntemi ile %90'dan fazla uyum gösteren tam otomatize VITEK 2.0 Compact maya duyarlılık sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılarak antifungal duyarlılık testleri çalışılmıştır. Araştırma sonuçlarımıza göre en yüksek direnç caspofungine (%7.4) saptanırken, en düşük antifungal direnç amfoterisin B'ye (%1.8) karşı belirlenmiştir (Tablo 3). Bu veriler *Candida* türlerinde amfoterisin B'ye karşı duyarlılığın yüksek olmasına rağmen diğer antifungal ajanlara karşı gittikçe artan antifungal direnç oranlarını göstermektedir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışma verilerine göre kandidemileri, her yaş grubunda gözlemlese de özellikle hem yenidoğanlarda immün sistemin çok zayıf olması, yaşla birlikte immün sistemin zayıflaması ve kronik hastalıkların sıklığının artması nedeniyle özellikle yoğun bakım ünitelerimizde tedavi gören yaşlı hastaların invaziv *Candida* enfeksiyonları açısından daha dikkatli takip edilmeleri gerekmektedir. Ayrıca antifungallere karşı tespit ettiğimiz direnç oranları özellikle invaziv *Candida* enfeksiyonlarında tür düzeyinde hızla tanımlanmasının ve antifungal duyarlılıklarının test edilerek tedavinin yönlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir.,



Kaynaklar

- Ağca, H., Cilo, B.D, Özmerdiven, G.E, Sağlam, S., ve Ener B.(2015). Candida türlerini tanımlayan bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin geliştirilmesi. *Mikrobiyol. Bul.*, 49(1)56-65.
- Akalın, H. (2008) Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi, *ANKEM.Derg*, 22(2) 270-274.
- Aydin, F., Bayramoglu, G., Guler, N.C., Kaklikkaya, N.,and Tosun, I. (2011). Bloodstream yeast infections in a univer sity hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey. *Med. Mycol*, 49(3) 316-319.
- Bakir, M., Cerikcioglu, N., Barton, R., and Yagci, A. (2006). Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS*, 114(9) 601-610.
- Bayram, Y., Gültepe, B., Özlük, S., ve Güdücüoğlu, H. (2012). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Van Tıp Derg*, 19(4):177-181.
- Bedini, A., Venturelli, C., Mussini, C., Guaraldi, G., Codeluppi, M., Borghi, V.,Rumpianesi, F., Barchiesi,F., and Esposito, R. (2006). Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital, *Clin. Microbiol. Infect*,12(1) 75-80.
- Blumberg, H.M, Jarvis, W.R, Soucie, J.M, Edwards, J.E, Patterson, J.E, Pfaller, M. A., Rangel-Frausto, M.S., Rinaldi, M.G., Saiman, L., Wiblin, R.T., Wenzel, R.P., and National Epidemiology of Mycoses Survey(NEMIS) Study Group. (2001). Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin. Infect .Dis*, 33(2) 177-186.
- Colombo, A.L, Nucci, M., Park, B.J., Nouer, A.S., Arthington-Skaggs, B.,da Matta, A.D., Warnock, D., and Morgan, J. (2006). Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J. Clin. Microbiol*,44(8) 2816-2823.
- Çalışkan, E., Dede, A., ve Güven, B.G. (2013). Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM. Derg*, 27(1) 25-30.
- Çiçek, B., Yılmaz, H.,Yılmaz, M. E., Esen, Ş., ve Birinci, A. (2015). Candida epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. *Mikrobiyol. Bul*, 49(3) 423-431.
- Dagi, H.T., Findik, D., Senkeles, C., and Arslan, U. (2016).Identification and antifungal susceptibility of Candida species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*, 35(1) 36.
- Diekema, D.J., Messer, S.A., Brueggemann, Coffman,S.L.,Doern, G.V.,Herwaldt, A.L.,Pfaller, A. M. (2002). Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study, *J. Clin. Microbiol*, 40(4) 1298-1302.
- Duel ,G., Fabry, J., and Nicolle, L. (2002). *Prevention of nosocomial infection*. In: Duel G, Fabry J, Nicolle L, eds. *Prevention of hospital-acquired infections. A Practical Guide* 2nd ed. Malta. W.H.O, 30-38.
- Erdem, F., Ertem, T.G., Oral, B., Karakoç, E., Demiröz, A.P., ve Tülek, N. (2012). Candida türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Mikrobiyol. Bul*, 46(4) 637-648.
- Etiz, P., Kibar, F., Ekenoğlu, Y., ve Yaman, A. (2015). Kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM. Derg*, 29(3) 105-113.
- Falagas, M.E., Roussos, N., and Vardakas, K.Z. (2010). Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review *Int. J. Infect. Dis*, 4(11) e954-e66.
- Gültekin, B., Eyigör, M., Telli, M., Aksoy, M., ve Aydın, N. (2010). Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM. Derg*, 24(4) 202-208.
- Gültekin, B., Eyigör, M., Tiryaki, Y., Kırdar, S., and Aydın, N. (2011). Kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarında antifungal duyarlılığın ve bazı virülans faktörlerinin araştırılması ve RAPD-PCR ile genotiplendirilmesi. *Mikrobiyol. Bul*, 45(2) 306-317.
- Karabıçak, N., Altun, H.U., Karatuna, Hazırolan, G., Aksu, N., Adiloğlu, A., ve Akyar, I. (2015). Mikrobiyoloji laboratuvarlarında maya türlerinin tanımlanmasında sık kullanılan ticari sistemlerin değerlendirilmesi: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol. Bul*, 49(2) 210- 220.
- Kaur, R., Dhakad, M.S., Goyal, R., Haque, A., and Mukhopadhyay, G. (2016). Identification and antifungal susceptibility testing of Candida species: a comparison of Vitek-2 system with conventional and molecular methods. *J. Glob. Infect. Dis*, 8(4)139-146.
- Keçeli, Ö.S., Mutlu, B., DüNDAR, D., ve Willke, A. (2010).Kan kültürlerinden izole edilen Candida spp. suşlarının antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde buyyon mikrodilisyon ile E-test yöntemlerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol. Bul*, 44(2) 263-271.
- Koçak, B.Y, Kuloğlu. F., Çelik, A.D, ve Akata, F. (2011). Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol. Bul*, 45(3) 489- 503.
- Kullberg, B.J., and Arendrup, M.C.(2015). Invasive candidiasis. *N. Engl. J .Med*, 373(15) 1445-1456.



- Medrano, D.J.A., Brillhante, R.S.N., Cordeiro, R.D.A., Rocha, M.F.G., Rabenhorst, S.H.B., and Sidrim, J.J.C. (2006). Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 48(1) 17-20.
- Pahwa, N., Kumar, R., Nirkhivale, S., and Bandi, A. (2014). Species distribution and drug susceptibility of *Candida* in clinical isolates from a tertiary care centre at Indore. *Indian J .Med. Microbiol*, 32(1) 44-48.
- Pappas, P.G., Rex, J.H., Lee, J., Hamill, J.R., Larsen, A.R., Powderly, W., Kauffman, A.C., Hyslop, N., Mangino, J.E., Chapman, S., Horowitz, W.H., Edwards, E.J., Dismukes, E.W., and NIAID Mycoses Study Group. (2003). A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients, *Clin. Infect. Dis*, 37(5) 634-643.
- Sardi, J., Scorzoni, L., Bernardi, T., Fusco-Almeida, A., and Giannini, MM. (2013). *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J. Med. Microbiol*, 62(1)10-24.
- Sarıgüzel, M.F., Koç, A.N., ve Karagöz, S. (2015). Kann kültürlerinden izole edilen maya türlerinin Vitek 2 sistemi ile tanımlanması ve antifungal duyarlılıkları. *Harran Univ. Tıp. Fak. Derg*, 12 261-268.
- Şahiner, F., Ergünay, K., Özyurt, M., Ardıç, N., Hoşbul, T., ve Haznedaroğlu, T. (2011). Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. *Mikrobiyol. Bul*, 45(3):478-488.
- Tsekoura, M., Ioannidou, M., Pana, Z.D., Haidich, A., Antachopoulos, C., Iosifidis, E, Kolios, G., and Roilides, E. (2019). Efficacy and safety of echinocandins for the treatment of invasive candidiasis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J*, 38(1) 42-49.
- Özbek, E., Tekay, F., Piriñçioğlu, H.Ç. (2012). Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tıp Derg*, 39(2) 207-212.
- Öztürk, T., Özseven, A.G. Çetin S. E., ve Kaya, S. (2013). Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, *Kocatepe Tıp Derg*, 14(1) 17-22.
- Warnock, D.W. (2007). Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn. J. Med. Mycol*, 48(1) 1-12.
- Yapar, N., Uysal, U., Yucesoy, M., Cakir, N., and Yuce, A. (2006). Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses*, 49(2) 134-138.
- Yeşil, E., Çelebi, S., Evim, S.M., Özer, A., Turan, C., Timur, D., Çakır, Ç.S., Bülbül, B., Ener, B., Güneş, A.M., Köksal, N., Özkan, H., Sevinir, B., Kilimci, D.D., ve Hacımustafaoğlu, M. (2020). Çocuklarda mikafungin kullanımının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol. Bul*, 54(1) 120-134.
- Zhang. X.B., Yu, S.J., Yu, J.X., Gong, Y.L., Feng, W., and Sun, F.J. (2012). Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000- 2009. *Jpn .J. Infect. Dis*, 65(6) 510-515.