

Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024; (Özel Sayı-1, 22. Mersin Pediatri Günleri): 201-207

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişen sağlık bakım ilişkili kandida enfeksiyonları: Tek merkez deneyimi

 Berfin Özgökçe Özmen¹,  Suna Özdem¹

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) hastane enfeksiyonları (HE) önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Bu çalışmada, kültürlerinde *Candida spp.* üremesi tespit edilen bebeklerin demografik özellikleri, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma, 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında YYBÜ'de gerçekleştirildi. YYBÜ'de, HE 'ları geriye dönük olarak incelendi. YYBÜ, günlük aktif bir sürveyansla takip edildi. Olguların demografik özellikleri, risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve tespit edilen patojenler değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışma döneminde kliniğe yatırılan 9065 hastanın 26'sında (%0.28) *Candida spp.* üremesi görüldü. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 16 (%61.5) erkek ve 10 (%38.5) kız olgu olduğu tespit edildi. Olgular doğum haftalarına ve doğum kilolarına göre irdelendiğinde; %84.6'si prematüre ve %80'i ≤ 2500 gr idi. Olguların %42.3'ü ≤ 28 hafta, %30.8'i < 1000 gram altında idi. Olguların % 38.5'inde mortalite geliştiği ve %69.2'sinde ek patoloji olduğu tespit edildi. %46.2'sinde *Candida parapsilosis*, %42.3'ünde *Candida albicans* üremesi mevcuttu. *Candida spp.* üremesi olan olguların doğum kilosu ve yaşına göre bakılan laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi. **Sonuç:** HE gelişme sıklığı, bebek doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak bulundu. En sık görülen HE'ları, kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) ile birlikte invaziv girişimler ve düşük doğum ağırlığı gibi enfeksiyon riskini artıran faktörlerle ilişkilendirildi. Bu durum düşük doğum ağırlıklı hastalarda, daha duyarlı enfeksiyon kontrol tedbirlerinin alınması gerekliliğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlar, yenidoğan yoğun bakım

Yazının geliş tarihi: 30.03.2024

Yazının kabul tarihi: 05.04.2024

Sorumlu Yazar: Berfin Özgökçe Özmen, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Toroslar/MERSİN. Tel: 05073068830, E-posta: dr.b.ozmen@hotmail.com

Healthcare-associated candida infections in the neonatal intensive care unit: A single center experience

Abstract

Aim: Healthcare-associated infections (HAIs) are an important source of morbidity and mortality in neonatal intensive care units (NICUs). In this study, we retrospectively evaluated the demographic characteristics, risk factors, laboratory findings, and treatment modalities of infants with candida growth in cultures. **Materials and Methods:** The study was conducted in the NICU between January 1, 2015, and December 31, 2023. In the NICU, HAIs were retrospectively analyzed. The NICU was followed by daily active surveillance. Demographic characteristics, risk factors, laboratory findings, and pathogens detected were evaluated. **Results:** During the study period, 26 (0.28%) of 9065 patients hospitalized in the clinic grew *Candida* spp. A total of 26 patients were evaluated in this study. When gender distribution was analyzed, it was seen that there were 16 male (61.5%) and 10 female (38.5%) infants. When the cases were analyzed according to gestational age and birth weight, 84.6% were premature and 80% were ≤ 2500 g. 42.3% of the cases were ≤ 28 weeks and 30.8% were < 1000 g. Mortality occurred in 38.5% of cases and 69.2% had additional pathology. 46.2% had *Candida* parapsilosis and 42.3% had *Candida albicans* growth. There was no significant difference in the laboratory parameters according to birth weight and age of the patients with *Candida* spp. growth. **Conclusion:** The incidence of HAIs was inversely proportional to infant birth weight. The most common HAIs were associated with factors that increase the risk of infection, such as invasive procedures and low birth weight, along with bloodstream infection (BSI). This suggests the need for more sensitive infection control measures in low birth weight infants.

Keywords: Prematurity, healthcare-associated infections, neonatal intensive care unit

Giriş

YYBÜ'lerindeki ilerlemeler, çok düşük doğum ağırlıklı ve doğumsal anomalili bebeklerin yaşama ihtimalini artırmaktadır. Prematüre bebeklerde enfeksiyon riski, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin bağışıklık sisteminin işlevsel bozukluğu, plasental kazanılmış anne kaynaklı IgG antikorlarının eksikliği, uzun süreli intravenöz tedaviler, endotrakeal entübasyon, gelişmemiş cilt yapısı, uzun süreli antibiyotik verilmesi, santral veya umbilikal venöz kateterler, parenteral beslenme gibi invazif girişimlere daha sık ihtiyaç duymaları gibi faktörlerden kaynaklanabilir¹. Bu bebeklerde immün sistemin yeterince gelişmemiş olması, enfeksiyon riskini artırır. Ayrıca, sıkça uygulanan invaziv girişimler de HE'lerinin sıklığını artırır². HE'leri, bu bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, ayrıca hastanede kalış süresini uzatarak maliyetleri yükseltir³. YYBÜ'lerinde en sık görülen enfeksiyonlar; kan dolaşım

enfeksiyonları (KDE), pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır⁴. HE için risk faktörleri arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral venöz kateter kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımı ve uzun süre hastanede kalma gibi durumlar sayılabilir⁵. Bu çalışmada, mevcut literatür ışığında, üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım kliniğinde *Candida* spp. üreyen hastaların altta yatan nedenler, ek hastalıklar, klinik gidiş ve mortaliteye ilişkin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma YYBÜ'de 01 Ocak 2015 - 31 Aralık 2023 tarihleri arasındaki sekiz yıllık verilerden oluşturuldu. Araştırmanın yapıldığı hastane üçüncü basamak bir hastane olup, YYBÜ, aktif sürveyans yöntemiyle enfeksiyon kontrol komitesi tarafından izlenmekte ve veriler düzenli

olarak kayıt altına alınmaktadır. Araştırma süresi enfeksiyon kontrol komitesi kayıtları, hasta dosyaları ve hastahane veri tabanından elde edildi. Belirtilen tarihler arasında meydana gelen tüm kandidemi atakları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma kapsamında, 9065 bebekten kültür için numuneler alınmış olup, üreme tespit edilen klinik belirti ve bulguları olan 26 *Candida spp.* olgusu incelenmiştir. Alınan örneklerde üreme olmayan veya klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olmayan, fetal/neonatal alloimmün trombositopeni veya maternal immün trombositopenik purpura, yenidoğan trombositopenisi gibi diğer trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, term bebekler ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma dışı tutuldu. HE tanısı Center for Disease Control and Prevention (CDC) ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı'nın kriterleri esas alınarak konuldu ^{6,7}.

Örneklerin Alınması ve Analizleri

Mantar üremeleri için Koyun kanlı Agar, EMB Agar ve Saboraud dekstroza agar ekilerek 37 °C'de inkübe edilerek 24 ve 48. saatlerde değerlendirildi. Kültürde üreme saptanan örneklerin antibiyotik direnci ve duyarlılığı Vitec-2 cihazında identifikasyon/antibiogram/antifungal işlemlerine alınarak irdelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için Jamovi (Version 2.3.26) programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) değerleri ile özetlenmiştir. Normal dağılım varsayımını karşılayan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma değerleri ile özetlenmiş, aksi durumda medyan (çeyreklikler arası aralık) ya da medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler için Ki-kare analizi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun medyan karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. Tüm karşılaştırmalar için istatistik anlamlılık düzeyi (p) <0.05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya, 2015-2023 yılları arasında kültür kanıtı 26 kandida sepsisi olgusu dahil edildi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 16 (%61.5) erkek ve 10 (%38.5) kız olgu olduğu tespit edildi. Olgular doğum haftalarına ve doğum kilolarına göre irdelendiğinde; %42.3'ü ≤28 hafta, %30.8'i <1000 gram altında olduğu tespit edildi. Olguların %38.5'inde mortalite geliştiği ve kaybedilen bebeklerin yedisinin preterm, diğer üç olgunun ise miad olduğu tespit edildi. Kaybedilen 10 olgunun 4'ü ileri derecede preterm iken, diğer 3'ü orta derecede preterm ve 3'ü term idi. Preterm olgularda İntrakraniyal Kanama (İKK), Konjenital Kalp Hastalığı (KKH) ve Respiratör Distress Sendromu (RDS) eşlik ediyordu. Diğer miad 3 olgunun birinde Gastarintestinal Sistem Anomalisi (GİS) anomalisi, bir olguda metabolik hastalık ve diğer olguda Posterior Ürethral Valv (PUV) olmak üzere %38.4'ünde ek patoloji mevcuttu. Olguların %46.2'sinde *Candida parapsilosis*, %42.3'ünde *Candida albicans* üremesi mevcuttu. Olguların %96.2'sinde kan kültüründe, %3.8'inde idrar kültüründe üreme mevcuttu. Ortalama yatış süreleri medyan 14.5 (8-60) gündü (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1: Demografik veriler

	n (%)
Cinsiyet	
Kız	10 (38.5)
Erkek	16 (61.5)
Yaş (hafta)	
<28	11 (42.3)
29-33	9 (34.6)
>34	6 (23.1)
Mortalite	
Evet	10 (38.5)
Hayır	16 (61.5)
Üreme	
<i>Candida albicans</i>	11 (42.3)
<i>Candida parapsilosis</i>	12 (46.2)
Diğer	3 (11.5)
Üreme Bölgesi	
İdrar	1 (3.8)
Kan	25 (96.2)

Yatış süresi (gün) Medyan (min-max)	14.50 (8-60)
--	--------------

Candida spp. üremesi olan yenidoğanların 25'inin (%96.2) mekanik ventilatör desteği aldığı, 1'inin (%3.8) ise nazal Contnous Positive Airway Pressure (CPAP) ile takip edildiği görüldü. Çalışmamızda olguların 25'i (%96.2) total parenteral nütrisyon (TPN) tedavisi almakta ve 24'ünde (%92.3) ise santral venöz kateterizasyon (SVK) mevcuttu.

Olguların 17'si (%65.4) antifungal profilaksi almaktaydı. Ağırlık ve yaş ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 3).

Candida spp. üremesi olan olguların labaratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4'de ayrıntılı bahsedilmiştir

Tablo 2. Kandida üremesi olan olgularda ek patolojiler

	n	%
Konjenital Hastalık	4	22.2
Metabolik Hastalık	5	27.7
KKH	1	5.5
İKK + Hidrosefali	4	22.2
Posteior uretral valv	1	5.5
Yarık damak	1	5.5
Prematür +NEK	2	11.1
Toplam	18	100.0

KKH:konjenital Kalp Hastalığı İKK: İntrakranial kanama, NEK: Neonatal nekrotizan enterokolit

Tablo 3: Yenidoğan Olguların Kilo ve Haftasına Göre Antifungal Tedavilerin Karşılaştırılması

		Tedavi					p
		Mikafungin	Ambizome	Flukonazol	Kaspafungin	Total	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)	
Ağırlık	< 1000 gr	4 (40)	2 (66.7)	2 (16.7)	0 (0)	8 (30.8)	0.350
	1000-1500 gr	1 (10)	1 (33.3)	4 (33.3)	1 (100)	7 (26.9)	
	1500-2500 gr	2 (20)	0 (0.0)	4 (33.3)	0 (0.0)	6 (23.1)	
	> 2500 gr	3 (30)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	5 (19.2)	
	Total	10 (100)	3 (100)	12 (100)	1 (100)	26 (100)	
Yaş (Hafta)	<28	4 (40)	3 (100)	4 (33.3)	0 (0,0)	11 (42.3)	0.240
	28-33	3 (30)	0 (0.0)	5 (41.7)	1 (100)	9 (34.6)	
	>34	3 (30)	0(0.0)	3 (25.0)	0 (0,0)	6 (23.1)	
	Total	10 (100)	3 (100)	12 (100)	1 (100)	23 (100)	

Tablo 4. Laboratuvar Parametrelerinin değerlendirilmesi

Total Beyaz küre sayısı/mm³	11550 (17388)
Total nötrofil sayısı/mm³	6325 (11540)
C reaktif protein g/L	3.70 (5.16)
*Total lenfosit sayısı/mm³	3300±2368 (160-8940)
*Trombosit sayısı /mm³	144500±98211 (18000-356000)

Ortalama±standart sapma (min-max) veya medyan (range).

Tartışma

Candida spp.'ye bağlı enfeksiyonlar, özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (ELBW) ve çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerde olmak üzere, erken doğmuş bebeklerde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir⁸. Yoğun bakım ünitelerindeki ilerlemeler, düşük doğum ağırlıklı (SGA) ve anomalili bebeklerin yaşama ihtimalini artırmıştır⁹. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin bağışıklık sisteminin işlev bozukluğu, genellikle uzun süreli intravenöz tedaviler, endotrakeal entübasyon, gelişmemiş cilt yapıları, santral veya umbilikal venöz kateterleri, parenteral beslenme gibi invaziv işlemlere daha sık ihtiyaç duymaları prematüre bebeklerde enfeksiyon şansını artırabilir^{10,11}. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, erken neonatal sepsisin %1.4'ünden, geç başlangıçlı sepsisin ise %2.6 ila 16.7'sinden *candida* enfeksiyonlarının sorumlu olduğu bildirilmektedir¹². Tek merkezli bir hastane enfeksiyonlarını inceleyen bir çalışmada, %61.9 Gram pozitif bakteri, %30.9 Gram negatif bakteri ve %7.2 mantar bulunduğu rapor edilmiştir¹³. Bu oran Avrupa'daki çalışmalarda %1.1 ile %1.3 arasında değişiklik gösterirken, Asya'da ise %4 ila %7.7 arasında değişmektedir^{14,15}. Yapılan bir çalışmada izole edilen *Candida spp.*, tüm mikroorganizmaların %10.8'ini oluşturmaktadır. Çalışmamızda; kan kültürü kanıtı sepsis olgularının % 0.76'sında *Candida spp.* etkeni saptandı ve bu sonuçlar literatür ile uyumluydu¹¹. *Candida* enfeksiyonlarının sıklığındaki farklılıklar, çalışma gruplarının hasta özellikleri, çalışma tasarımı ve sağlık bakım uygulamalarındaki farklılıklara bağlı olabilir. Öncü ve ark.¹⁶ yaptıkları bir çalışmada yenidoğanlarda parenteral beslenme, yoğun bakım

ünitesinde kalış süresi ve mekanik ventilatör (MV) kullanımının majör risk faktörleri olduğunu belirlemişlerdir. *Candida spp* ile enfekte yenidoğanların çoğunun 30 gebelik haftasından küçük olduğu ve doğum ağırlığının 1500 gramdan az olduğu rapor edilmiştir¹⁷. Bu çalışmada, ileri derecede erken doğmuş bebeklerde *Candida spp* enfeksiyonlarının %30.8 oranında saptandığı görülmüştür. Olgular doğum haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde; %42.3'ü ≤28 hafta, %30.8'i <1000 gram altında olduğu tespit edildi. Olguların %69.2'sinde ek hastalık vardı. Mekanik ventilatör ve nazal CPAP desteği alanların oranı sırasıyla %96.2 ve %3.8' idi. Daha önceki çalışmalar, kateter uygulamasının özellikle yeni doğan bebeklerde *Candida spp* enfeksiyonu riskini artıran bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Caggiano ve ark.¹⁴, kateter ilişkili kandidemi sıklığının %57 olduğunu belirlemiştir. Bu durum, *Candida* suşlarının kateterin trombosit ve fibrinojenden oluşan biyofilm yüzeyine yapışarak rezervuar görevi göreyerek yayılmasından kaynaklanmaktadır. İnvaziv kandidiyaz, altta yatan tıbbi durumları olan bebekler arasında ciddi bir enfeksiyondur. Bu çalışmada üreyen başlıca kandida suşları (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, ve *C. species* (belirtilmemiş)) idi. Başka bir çalışmada hastanede yatan hastalardan izole edilen 71 *Candida* suşunun dağılımı şu şekildedir: 28 (%39) *C. albicans*, 13 (%18.3) *C. parapsilosis*, 11 (%15.5) *C. glabrata*, 10 (%14.1) *C. tropicalis*, 4 tanesi (%5.6) *C. krusei*, 3 tanesi (%4.2) *C. lusitaniae* ve biri (%1.4) *C. kefyr* ve *C. dubliniensis* olarak bulunmuştur¹⁸. *Candida* suşlarının sıklığı değişiklik göstermektedir, YYBÜ'lerde rutin flukonazol profilaksisinin uygulamaya konmasından bu yana *Candida albicans* dışı suşların üremesine doğru bir kayma olmuştur¹⁹.

Türkiye'de daha önce yapılan bir çalışmada flukonazol profilaksisinin yaygın olarak kullanılmadığı dönemde *albicans dışı candida* suşlarının %60.8 gibi yüksek oranda üretildiği gösterilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda olguların %46.2'sinde *Candida Parapsilosis*, %42.3'ünde *Candida Albicans* üremesi mevcuttu. *C. parapsilosis*, *albicans* dışı bir tür olarak bilinir ve vasküler kateter varlığı ile uzun süreli TPN tedavisinin risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir¹⁴. *C. parapsilosis*'in maya hücrelerinden psödohip oluşumuna geçebilmesi için biyofilm oluşumu kritiktir. TPN'deki amino asitler bu dönüşüme neden olabilir ve bu durum, kateterize edilmiş yenidoğanlarda mantar enfeksiyonlarının sıklığını artırabilir²¹. Çalışmamızda olguların %96.2' si TPN almakta ve %92.3'ünde SVK mevcuttu. TPN ve SVK uygulaması *albicans* dışı *Candida* suşlarının sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, *C. parapsilosis*'in sıklığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. YYBÜ hastalarında *C. parapsilosis* gelişme olasılığının diğer *albicans* dışı suşlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir; bu durum, *C. parapsilosis*'in kateter hatlarına diğer mantar türlerine göre daha fazla yapışma kapasitesi ile ilişkilendirilebilir²². *Candida spp.* sepsisli vakalarda özel bir laboratuvar bulgusu genellikle yoktur. Burada en değerli bulgu, hastayı takip eden kişilerin klinik gözlemidir. Bu çalışmada *Candida spp.* üremesi tespit edilen olguların ağırlık ve doğum haftası gruplarında laboratuvar parametrelerinin medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. *Candida spp.* bağlı yenidoğan sepsisi, enfeksiyon kaynaklı sakatlık ve ölümün önde gelen nedenlerinden biridir²³. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *Candida spp.* sepsisine bağlı ölüm oranı %30.8 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ise bu oran %38.5 olarak tespit edilmiştir²⁴. Bu araştırmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışma retrospektif bir tasarıma sahiptir, bu da hasta kayıtlarından elde edilen bazı verilerin eksik olabileceği anlamına gelir. Ayrıca, yoğun bakım ünitesindeki enfekte olmayan hastaların verileri mevcut olmadığından, enfekte olmayan yenidoğanlarla karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak, SBİE gelişme sıklığı, bebek doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak bulundu. SBİE'ler içinde en sık görüleni KDE ile beraber invaziv girişimler ve düşük doğum ağırlığı, enfeksiyon riskini artıran faktörler olarak tespit edildi. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha hassas enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerekliliğini düşündürmektedir.

Yazar Katkısı: Fikir/kavram, tasarım, yorumlama, literatür taraması, sunumun hazırlanması, makalenin yazımı, sunumun yapılması, eleştirel inceleme

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, et al. Risk factors for *Candida parapsilosis* bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. *Ital Pediatr.* 2017;43:1-9.
2. Bierlaire S, Danhaive O, Carkeek K, Piersigilli F. How to minimize central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit: a quality improvement intervention based on a retrospective analysis and the adoption of an evidence-based bundle. *Europ J Pediatr.* 2021;180:449-460.
3. Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, Folic MM, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Health care-acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Contr.* 2015;43(1):86-88.
4. Choobdar F, Vahedi Z, Khosravi N, Khalesi N, Javid A, Shojaee S. Nosocomial infection in an Iranian neonatal intensive care unit: hospital epidemiology and risk factors. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020;8(4):e96850.
5. Sadeghi-Moghaddam P, Arjmandnia M, Shokrollahi M, Aghaali M. Does training improve compliance with hand hygiene and decrease infections in the neonatal intensive care unit? A prospective study.

- J Neonatal Perinatal Med.*2015;8(3):221-225.
6. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü' Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi <https://dosyaism.saglik.gov.tr/ulusal-saglik-hizmetiiliskili-enf-surveyans-rehberipdf>, 2017 Ankara.
 7. Weinstein MP, Patel JB, Bobenchik AM, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29. Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2019-203232.
 8. Fridkin S, Kaufman D, Edwards J, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States. 1995–2004. *Pediatrics*. 2006;117.(5):1680-1687.
 9. Shuai X, Li X, Wu Y. Prediction for late-onset sepsis in preterm infants based on data from East China. *Front Pediatr*. 2022;10:924014.
 10. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000- 2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf*. 2012; 6(13):679-683.
 11. Şirin MC, Neval A, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2017;74(4):269-278.
 12. Tunc G, Toksöz A, Kilicbay F. Candidal Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2023;57(2):204-209.
 13. Bülbül A, Taşdemir M, Pullu M, Okan F, Bülbül L, Nuhoglu A. Nosocomial infection in the neonatal intensive care unit. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2009;43(1):27-32.
 14. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, et al. Candidemia in the neonatal intensive care unit: a retrospective, observational survey and analysis of literature data. *Bio Med Res Int*. 2017;2017:7901763.
 15. Hua S, Huang J, Wu Z, Feng Z. A comparison study between *Candida parapsilosis* sepsis and *Candida albicans* sepsis in preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2012;54(5):502-508.
 16. Öncü B, Belet N, Emecen AN, Birinci A. Health care-associated invasive *Candida* infections in children. *Medical Mycology*. 2019;57(8):929-936.
 17. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):105-117.
 18. Togay A, Bayraktar B, Sevgi DY, Bulut E. Determination of *Candida* species and their antifungal susceptibilities isolated from inpatients. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2015;49(4):266-273.
 19. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2729-2735.
 20. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: results of an 8 year study. *Pediatr Int*. 2012;54(3):341-349.
 21. Kim SK, Bissati KE, Mamoun CB. Amino acids mediate colony and cell differentiation in the fungal pathogen *Candida parapsilosis*. *Microbiology*. 2006;152(10):2885-2894.
 22. Lattif AA, Mukherjee PK, 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.
 23. Calley JL, Warris A. Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates. *J Infec*. 2017;74:S108-S113.
 24. Aslan N, Yildizdas D, Alabaz D, Horoz OO, Yontem A, Kocabas E. Invasive *Candida* infections in a pediatric intensive care unit in Turkey: evaluation of an 11-year period. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(01):021-026.