

Klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of Candida strains isolated from clinical specimens

Hafize SAV¹, Gonca DEMİR¹, Mustafa Altay ATALAY¹, Ayşe Nedret KOÇ¹,

ÖZET

Amaç: Candida türleri kritik hastalarda en önemli patojendir ve epidemiyolojisi sürekli değişmektedir. Candida albicans enfeksiyona neden olan türler arasında halen en sık görülen patojen olmakla beraber diğer Candida türlerinin de oranı artmaktadır. Son yıllarda albicans dışındaki diğer Candida'larla oluşan enfeksiyonlardaki artış ve antifugallara direnç gelişmesi Candida türlerinin oluşturduğu enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin tür düzeyinde tanımlanmasında önem kazanmıştır. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin tanımlanması amaçlanmıştır

Yöntem: Ocak 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında 3905 klinik örnekten Candida türleri izole edilmiştir. Candida türlerinin tanımlanmasında germ tüp testi, Cornmeal-Tween 80 agarda üreme ve klamidospore oluşumu, pseudohif bulunuşu, karbonhidrat fermantasyon ve asimilasyon testleri, üreaz testi, nitrat testi çalışılmıştır.

Bulgular: Sonuç olarak 3905 klinik örnekten 1122 Candida türü izole edildi. Klinik örneklerin dağılımı şöyledir; 556 (%49,6) bronkoalveolar lavaj (BAL), 271 (%24,2) balgam, 114 (%10,2) kan kültürü, 51 (%4,6) vaginal sürüntü, 50 (%4,4) idrar, 30 (%2,6) doku, 22 (%1,9) endotrakeal trakeal aspirat (ETA), dokuz (%0,80) plevral mai, altı (%0,53) periton sıvısı, dört(%0,35) mide açlık sıvısı (MAS), üç (%0,28) gaita, iki (%0,18) apse, üç (%0,26)

ABSTRACT

Objective: Candida spp. are the most important pathogens in critically ill patients and the epidemiology is changing. While Candida albicans remains the predominant pathogen, the proportion of infection caused by other species of Candida continues to increase. In recent years, due to the increase in incidence of infections with non-albicans strains and the development of resistance to antifungals, identification of Candida strains to species level gained significant importance. The aim of this study was to identify Candida strain isolated from various clinical specimens.

Method: January 2011 to June 2012, Candida strains were isolated from 3905 clinical specimen. In identification of Candida species that were isolated, germ tube test, growth in Cornmeal-Tween 80 agar and formation of clamydospore, presence of pseudohyphae, carbohydrate fermentation and assimilation tests, and the test of nitrate were studied

Results: Finally 1122 Candida strains were isolated from 3905 various clinical specimens. The distribution of clinical specimens were as follows: 556 from bronchoalveolar lavage (49.6%), 271 from sputum (24.2%), 114 from blood (10.2%), 51 vaginal swabs (4.6%), 50 from urine (4.4%), 30 from tissue (2.6%), 22 from endotracheal tracheal aspirate (ETA) (1.9%), nine from pleural mai (0.80%), six from peritoneal fluid (0.53%), four

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ



İletişim / Corresponding Author : Hafize SAV

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Tel : +90 352 20 76 66-20204

E-posta / E-mail : hafize.sav@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21.02.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 14.11.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.37267

Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(4): 175-80.

tırnak ve bir (%0,10) de beyin omurilik sıvısı (BOS). Bu klinik örneklerden 848 (%75,6) *C. albicans*, 143 (%12,8) *C. glabrata*, 40 (%3,57) *C. parapsilosis*, 33 (%2,94) *C. krusei*, 33 (%2,94) *C. kefyri*, 19 (%1,7) *C. tropicalis* suşları izole edilmiştir. Diğer suşlarda *C. lusitania*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa* ve *C. zeylanoides* olarak tanımlanmıştır.

Sonuç: Hastanemizde tanımlanan Candida izolatları arasında *C. albicans*'ın halen en sık izole edilen tür olduğu, bununla birlikte albicans dışı türlerde de zamanla artış olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mayalar, Candida, tür ayrımı

from gastric fluid(0.35%),three from stool(0.28%),two from abscess (0.18%),three from nail (0.26%), one from cerebrospinal fluid (0.10%). From these clinical samples 848 *C. albicans* (75.6%), 143 *C. glabrata* (12.8%), 40 *C. parapsilosis*, (3.57%), 33 *C. krusei* (2.94%), 33 *C. kefyri* (2.94%), 19 *C. tropicalis* (1.7%) were isolated. Other strains were identified as *C. lusitania*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa* ve *C. zeylanoides*

Conclusion: It was concluded that *C. albicans* has still been the most frequent species among Candida isolates of in our hospital; however, the incidence of non-albicans species have increased.

Key Words: Yeasts, Candida, species identification

GİRİŞ

Tüm mantar enfeksiyonları arasında Candida türleri en sık izole edilen türdür (1). Modern tedavi yaklaşımlarının gelişmesi, invaziv girişimler veya kullanılan cihazlar, yoğun bakım ünitelerinde hastaların uzun süre kalışı, Candida türlerinin oluşturduğu enfeksiyonların oranını giderek artırmaktadır (2). Mortalitesi yüksek olan bu enfeksiyonlarda en sık etken *Candida albicans* iken son zamanlarda non-albicans Candida türlerinde de artış saptandığı bildirilmiştir (3, 4). Candida türleri ile gelişen enfeksiyonların epidemiyolojisini bilmek bize yaygınlık ve bulaş yolları hakkında yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarı'na Ocak 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida türlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarı'na Ocak 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında gönderilen 3.905 çeşitli klinik örnek değerlendirildi. Örnekler Sabouraud dekstroza agar (SDA) (antibiyotikli ve

antibiyotiksiz) ekildi. Kan kültürleri BacT/Alert 3D otomasyon sistemi (Biomérieux, Fransa)'nde inkübe edildi. Candida türlerinin identifikasyonunda germ tüp testi, Tween 80'li mısır unlu agarda morfolojik görünüm ve API ID 32C (Bio Merieux, Fransa) kiti kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 3.905 hasta örneğinin 1.122 (%28.7)'sinde Candida türleri izole edildi. İzole edilen 1.122 Candida suşu 556 (%49,6) bronkoalveolar lavaj (BAL), 271 (%24,2) balgam, 114 (%10,2) kan kültürü, 51 (%4,6) vaginal sürüntü, 50 (%4,4) idrar, 30 (%2,6) doku, 22 (%1,9) endotrakeal trakeal aspirat (ETA), dokuz (%0,80) plevral maye, altı (%0,53) periton, dört (%0,35) mide açlık sıvısı (MAS), üç (%0,28) gaita, iki (%0,18) apse, üç (%0,26) tırnak ve bir (%0,10) de beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden elde edildi. *C. albicans*, bronkoalveolar lavaj (BAL) (%73,5), balgam (%84,1), kan kültürü (%65,7), idrar (%94), vaginal sürüntü (%74,5), doku (%66,6), endotrakeal aspirat (ETA) (%68,2) örneklerinde en sık izole edilen etken olmuştur. *C. albicans* dan sonra sırasıyla *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida kefyri* ve *Candida tropicalis* izole edilirken daha az sıklıkta *Candida lusitania*, *Candida*

lipolytica, *Candida norvegensis*, *Candida pelliculosa* ve *Candida zeylanoides* izole edilmiştir. *C. albicans* plevral mayi örneklerinde *C. glabrata* ile aynı sayıda, periton mayi örneklerinde ise *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* ile aynı sayıda izole edilmiştir. İzole edilen *Candida* türlerinin klinik örneklere göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

İnsanlarda *Candida* türleri normal flora üyesi olabildiği gibi uygun koşullarda patojenik özellik kazanarak enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Sistemik kandidozlu hastalar üzerine yapılan çalışmalarda, çoğunluğunu kan, steril vücut sıvıları, idrar ve solunum yolu örneklerinin oluşturduğu kültürlerden izole edilen türler içinde *C. albicans* en sık saptanan türdür (5). *Candida* türlerinin sıklık sıralaması, çalışmanın yapıldığı hasta grubunun özelliklerine ve coğrafi lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir (1). Bu türlerin tanımlanması ve dirençli profillerin belirlenmesi etkin tedavi için önemlidir.

Yurt dışında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı incelendiğinde; İspanya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada 1357

fungemili hastada en sık *C. albicans* ikinci sıklıkta ise *C. parapsilosis* türünün izole edildiği bildirilmiştir (6). Phaller ve ark. (7), ise kan ve vücut sıvı örneklerinden izole ettikleri *Candida* türlerinde en sık *C. albicans* türünü, ikinci sıklıkta ise *C. glabrata* suşlarının izole edildiğini bildirmişlerdir.

Yurt içindeki çalışmalarda *Candida* türlerinin dağılımı incelendiğinde; Al ve ark. (8), 363 *Candida* kökeni içinde en sık *C. albicans*’ın (%47,4) izole edildiğini bunu sırasıyla *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve diğer türlerin izlediğini bildirmişlerdir. Erdem ve ark. (9) yaptıkları çalışmada klinik örneklerden toplam 114 *Candida* spp. suşu izole etmişler ve en sık izole edilen türlerin sırasıyla *C. albicans* (%54,4), *C. glabrata* (%14) ve *C. tropicalis* (%11,4) olduğunu bildirmişlerdir. Bayram ve ark. (10) tanımladıkları 112 *Candida* türünün %50’sinin *C. albicans*, %6’sının *C. glabrata*, %24’sinin *C. parapsilosis*, %6’sının *C. tropicalis*, %2’sinin *C. guilliermondii* ve %11’inin *C. kefyr* suşlarından oluştuğunu bildirmişlerdir. Satılmış ve ark. (11) çalışmaya aldıkları 172 *Candida* kökenini %79,6 *C. albicans*, %8,1 *C. parapsilosis*, %4,6 *C. tropicalis*, %3,4 *C. kefyr*, %1,7 *C. glabrata*, %1,1 *C. krusei*, %0,5 *C. dubliniensis*, %0,5 *C. famata* olarak tanımladıklarını bildirmişlerdir.

Tablo 1. İzole edilen *Candida* türlerinin klinik örneklere göre dağılımı

	BAL	Balgam	Kan	İdrar	Vajinal sürüntü	Doku	ETA	Plevral mayi	MAS	Gaita	Periton	Apse	BOS	Tırnak	TOPLAM	%
<i>C. albicans</i>	409	228	75	47	38	20	15	4	3	3	2	2	1	1	848	%75,6
<i>C. glabrata</i>	86	11	14	1	11	7	6	4	1	0	2	0	0	0	143	%12,8
<i>C. parapsilosis</i>	17	5	14	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	40	%3,57
<i>C. krusei</i>	16	8	6	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	33	%2,94
<i>C. kefyr</i>	13	15	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	33	%2,94
<i>C. tropicalis</i>	14	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	19	%1,7
<i>C. lusitania</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	%0,18
<i>C. lipolytica</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	%0,9
<i>C. norvegensis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	%0,9
<i>C. pelliculosa</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	%0,9
<i>C. zeylanoides</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	%0,9
TOPLAM	556	270	114	50	51	30	22	9	4	3	6	2	1	3	1122	%100

BAL : Bronkoalveolar Lavaj, ETA : Endoktreal Aspirat, Mas : Mide Açık Sıvısı, BOS : Beyin Omirilik Sıvısı

Bu çalışmada 1122 Candida türü içinde en sık *C. albicans* (%75,6) tanımlanırken bu sırayı *C. glabrata* (%12,8), *C. parapsilosis* (%3,57), *C. krusei* (%2,94) ve diğer türlerin izlediği saptanmıştır.

Candida türlerinin neden olduğu en sık klinik belirti kandidemidir (12). Kandidemi tanı ve tedavinin güç olduğu yüksek mortaliteye sahip ciddi bir klinik tablodur (13). Klinik tabloda etken olan türlerin bilinmesi klinik tedavi açısından önemlidir. Ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde kandidemi olarak tanımlanan olgularda %27,3 - %83,3 oranında *C. albicans* tanımlandığı görülmektedir (14). Fakat kandidemi olgularında etken merkezden merkeze değişmektedir. Koçak ve ark (15), yaptıkları bir çalışmada kandidemili olguların 36 (%95)'sını hastane kökenli enfeksiyon olarak tanımlamışlardır. En sık izole edilen türlerin ise *C. albicans* (%55,2) ve *C. parapsilosis* (%28,9) olduğunu bildirmişlerdir. Aslan ve ark (16) dört yıllık süre içinde laboratuvara gönderilen 22.426 kan kültürü örneğinden toplam 136 kandidemi epizodunu çalışmaya alarak ürettikleri suşların *C. albicans* %51,5, *C. sake* %12,5, *C. inconspicua/norvegensis* %8,8, *C. tropicalis* %6,6, *C. parapsilosis* %5,1, *C. dubliniensis* %2,9 ve %12,5 diğer Candida türleri olarak tanımlandıklarını bildirmişlerdir. Gültekin ve ark (17), ise yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole ettikleri Candida türlerini retrospektif olarak incelediklerinde izole edilen 74 suşun %49 *C. albicans*, %23 *C. parapsilosis*, %14 *C. tropicalis*, %12 *C. glabrata*, birinin *C. guillermontii* ve birinin *C. krusei* olduğunu bildirmişlerdir. Berk ve arkadaşları (18) yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole ettikleri 73 Candida suşunun 36'sını *C. parapsilosis*, 27'sini *C. albicans*, 7'sini *C. glabrata*, 2'sini *C. tropicalis* birisini *C. lusitaniae* olarak tanımlayarak diğer çalışmalardan farklı olarak izole edilen türler arasında ilk sıranın *C. parapsilosis* olduğunu bildirmişlerdir.

Hastanemizde kandidemi ile ilgili 1999 yılında yapılan çalışmada, Koç ve ark. (19), kandidemi etkeni olarak birinci sırada *C. albicans* (%51,4)'ı,

ikinci sırada *C. glabrata* (%23,6) izole ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise kan kültüründen elde edilen 114 Candida suşunun; %65,8'i *C. albicans*, %12,3'ü *C. parapsilosis*, %12,3'ü *C. glabrata*, %5,3'ü *C. krusei*, %1,7'si *C. kefyri*, %1,7'si *C. tropicalis* ve %0,9'u *C. pelliculosa* olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak hastanemizde kandidemi olgularında halen *C. albicans* türü birinci sıradayken son yıllarda *C. parapsilosis* türünün oranı artarak izole edilen türler arasında ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır.

Solunum yolu örneklerinden izole ettiğimiz Candida türlerini değerlendirirsek bu örneklerde Candida türlerinin üremesi, kolonizasyon olarak kabul edilse de artmış hastane mortalitesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (20). Taşbakan ve ark (21), çalışmaya aldıkları 47 olgunun solunum yolu örneklerinde en sık *C. albicans* (%53,2) ikinci sırada *C. glabrata* (%12,8) üçüncü sırada *C. tropicalis* (%12,8) türünü izole etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 849 solunum yolu örneğinde en sık %76,8 *C. albicans* ikinci sırada %12,1 *C. glabrata* üçüncü sırada ise %2,6 *C. parapsilosis* izole edilmiştir.

Candida türlerinin neden olduğu bir başka klinik tablo ise üriner sistem mantar enfeksiyonlarıdır. Candida türlerinin sıklıkla kolonize olması ve gelişen enfeksiyonlarda spesifik bulguların görülmemesi nedeniyle tanıda problem yaşanmaktadır. İdrardaki üremelerin değerlendirilmesi son derece zordur. Passos ve ark. (22) antibiyotik kullanan ve üriner kateteri olan 68 hastadan elde edilen idrar örneklerinden en sık *C. albicans* türünün üremesini saptamışlardır. Yapılan bir başka çalışmada ise 389 yoğun bakım hastasının bir veya birden fazla idrar örneğinden Candida türleri izole edilmiştir. Bu türler içinde en sık *C. albicans* %68,4 oranında tanımlanırken bunu sırasıyla %8,2 oranıyla *C. glabrata*, %3,6 oranıyla *C. tropicalis* suşlarının takip ettiği bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda ise 50 idrar kültüründe Candida saptanmıştır. Bunlardan 47'si *C. albicans*, biri *C. glabrata*, biri *C. krusei*, biri ise *C. tropicalis* olarak tanımlanmıştır.

Vajinal örneklerden izole edilen mayalarla yapılan çalışmalarda kökenlerin dağılımı incelendiğinde Gültekin ve ark. (24) 84 Candida suşu izolatını %53,6 *C. albicans*, %34,5 *C. glabrata*, %8,3 *C. krusei*, %3,6 *C. kefir* olarak tanımlamışlardır. Yapılan bir başka çalışmada ise vaginal örneklerin kültürü sonucunda izole edilen 78 maya türünün tanımlanması *C. albicans* %50, *C. glabrata* %26,9, *C. krusei* %11,5, *C. kefir* %8,9, *C. tropicalis* %1,3, *C. parapsilosis* %1,3 olarak saptanmıştır (25). Bu çalışmada ise 51 Candida suşunun 38 (%79,1)'i *C. albicans*, 11 (%21,5)'i *C. glabrata* biri (%1,9) *C. parapsilosis*, biri (%1,9) *C. kefir* olarak tanımlanmıştır.

Candida türleri gastrointestinal bölgede de kolonize olabilen fırsatçı mantarlardır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda gastrointestinal bölgede kolonize olan Candida türleri bazı enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Miranda ve

ark. (26) yaptıkları çalışmada kandidemi ve kateter enfeksiyonu hastalarından izole ettikleri Candida türlerinin gastrointestinal bölgeden izole edilen türlerle benzer olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda izole edilen Candida türleri klinikle ilişkilendirilmemiştir.

Candida suşlarının oluşturduğu mantar enfeksiyonlarında direnç gelişmesinin önlenmesi ve klinik tedavinin yönlendirilmesi için pek çok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda çeşitli örneklerden izole edilen Candida türleri içinde genellikle *C. albicans* ilk sırada yer alırken, *C. albicans* dışındakilerin sırası ise bölgeden bölgeye ve hastaneden hastaneye göre değişebilmektedir. Bu sebeple, belli aralıklarda klinik örneklerdeki Candida suşlarının değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2007; 48(1): 1-12.
2. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis, 1995; 20(6): 1531-4.
3. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev, 1996; 9(4): 499-511.
4. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. J Hosp Infect, 2002; 50(4): 243-60.
5. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R, Bourgault AM, Libman M, Lemieux C, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of 442 Candida isolates from blood and other normally sterile sites: results of a 2-year (1996 to 1998) multicenter surveillance study in Quebec, Canada. J Clin Microbiol, 2001; 39(3): 949-53.
6. Pemán J, Cantón E, Quindós G, Eraso E, Alcoba J, Guinea J et al. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. J Antimicrob Chemother, 2012; 67(5): 1181-7.
7. Phaller MA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S et al. Validation of 24-hour posaconazole and voriconazole MIC readings versus the CLSI 48-hour broth microdilution reference method: application of epidemiological cut off values to results from a global Candida antifungal surveillance program. J Clin Microbiol, 2011; 49(4): 1274-9.
8. Al FD, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Uslu H, Aktaş O. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türleri. İnfeksiyon Derg, 2002; 16(2): 205-10.
9. Erdem F, Tuncer Erdem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. Candida Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Açısından Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul, 2012; 46(4): 637-48.

10. Bayram Y, Gültepe B, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Van Tıp Derg*, 2012; 19 (4): 177-81.
11. Satılmış ÖK, Akkaya Y, Ergin Ç, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* sp kökenlerinde slime faktör üretimi. *Pam Tıp Derg*, 2011; 4(1): 25-9.
12. Viudes A, Pemán J, Cantón E, Ubeda P, López-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002; 21(11): 767-74.
13. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*, 2009; 48(12): 1695-703.
14. Ural O. Fungal hastane infeksiyonları: Fungal infeksiyonların epidemiyolojisi ve korunma. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2004; 8: 159-67.
15. Yenigün Koçak B, Kuloğlu F, Doğan Çelik A, Akata F. Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2011; 45(3): 489-503.
16. Aslan U, Uysal EB, Işık F, Tuncer İ, Fındık D. 2002-2005 Yılları arasında kan örneklerinden soyutlanan *Candida* türleri. *İnfeksiyon Derg*, 2006; 20 (3): 177-81.
17. Gültekin B, Eyigör M, Telli M, Aksoy M, Aydın N. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ANKEM Derg*, 2010; 24(4): 202-8.
18. Berk E, Kayman T, Sarıgüzel FM, Koç AN, Sav H, Çelik İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları. 35. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, (3-7 Kasım 2012, Aydın) P027:227.
19. Koç AN, Erdem F, Çetin N. Kan kültürlerinde üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 1999; 29: 177-82.
20. Delisle MS, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care*, 2008; 23(1): 11-7.
21. Taşbakan MS, Çeviker Y, Başoğlu ÖK, Metin D, Çitim Ş, Taşkıranlar P. Solunum örneklerinden *Candida* türlerinin izole edilmesinin prognoza etkisi. *Tur Toraks Derg*, 2011; 12: 153-7.
22. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemosjde A, et al. *Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005; 100(8): 925-8.
23. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003; 29(7): 1069-76.
24. Gültekin B, Yazıcı V, Aydın N. Vajinal örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının dağılımı ve chromagar *Candida* besiyerinin değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2005; 39: 319-24.
25. Altanlar N. Vulvovajinal candidiasis olgularından izole edilen *Candidaların* türlere göre dağılımı. *Ankara Ecz Fak Derg*, 1999; 28(1): 61-70.
26. Miranda LN, Van der Heijden IM, Costa SF, Sousa AP, Sienna RA, Gobara S et al. *Candida* colonisation as a source for *Candidaemia*. *J Hosp Infect*, 2009; 72(1):9-16.