

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen candida suşlarının dağılımı (2010-2015)

Distribution of candida species isolated from nosocomial infections of Ankara Numune Training and Research Hospital (2010-2015)

Gülşen HAZIROLAN¹

ÖZET

Amaç: Son yıllarda nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde ve tedavisinde kullanılan antifungallerle ilgili önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının en sık etkeni *Candida albicans* olmakla birlikte, son zamanlarda *albicans* dışı *Candida* türlerinin de sıklığı artmaktadır. Bu çalışmada nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarından izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı değerlendirilerek hastanemiz ve ülkemiz epidemiyolojik verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ve klinik sevislerinde yatarak tedavi gören hastalarda gelişen 3840 nozokomiyal enfeksiyondan izole edilen etkenler değerlendirilmiştir. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşları Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kriterlerine göre nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmiştir. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak tespit edilen 350 *Candida* suşunun dağılımı incelenmiştir.

Bulgular: İzlenen dönem içinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde

ABSTRACT

Objective: In the recent years, the epidemiology of nosocomial *Candida* infections and antifungals used in the treatment have changed significantly. Although *Candida albicans* is the most frequently identified species, but incidence of non-*albicans Candida* species are increased lately. In this study, it is aimed to contribute to the epidemiological database of our hospital and country by evaluating the distribution of *Candida* species isolated from nosocomial *Candida* infections.

Methods: It was evaluated that agents isolated from 3840 nosocomial infections that detected in patients hospitalized in intensive care units and clinical departments of Ankara Research and Training Hospital during January 2010 and December 2015. *Candida* species isolated from various clinical specimens were evaluated by Infection Control Committee according to the "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" criteria. Distribution of 350 *Candida* species isolated from nosocomial infections were investigated.

Results: During the study period, the number of nosocomial infections determined among the patients

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Gülşen HAZIROLAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulkü Mah. Talatpaşa Bulvarı A Blok -2 Kat ,Ankara
Tel : +90 532 291 06 55 E-posta / E-mail : drgulsencetin@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 01.06.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 15.02.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.03360

Hazirolan G. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olarak İzole Edilen Candida Suşlarının Dağılımı (2010-2015). Turk Hij Den Biyol Derg, 2018; 75(1): 21-28

2559, klinik ünitelerinde 1281 nozokomiyal enfeksiyon tespit edilmiştir. Nozokomiyal enfeksiyon etkenleri içinde *Candida* türleri, yoğun bakım ünitelerinde %11,2, klinik ünitelerde %3,7 oranında olarak saptanmıştır. *Candida albicans* (%39,7), nozokomiyal kandida enfeksiyonlarına neden olan türler arasında en sık görülen etken olarak tespit edilmiştir. *Albicans* dışı kandida türleri arasında ise en sık görülen etkenin *C. parapsilosis* (%20,9) olduğu saptanmış, bunu *C. glabrata* (%17,4) ve *C. tropicalis* (%15,1) izlemiştir. En sık karşılaşılan nozokomiyal kandida enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi yıllara göre ve merkezlere göre değişebilmektedir. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının uygun yönetilebilmesi için hastanelerde düzenli aralıklarla epidemiyolojik çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: nozokomiyal enfeksiyon, *Candida* türleri, kandidemi, epidemiyoloji

hospitalized at the intensive care units and clinical departments of Ankara Research and Training Hospital were 2559 and 1281 respectively. The rate of *Candida* species detected from nosocomial infections in intensive care units and clinical departments were 11.2%, 3.7% respectively. The most common *Candida* species identified as an agent of nosocomial *Candida* infections was *Candida albicans* (39.7%). Among the non-albicans *Candida* group, *C. parapsilosis* (20.9%) was the most common agent followed by *C. glabrata* (17.4%) and *C. tropicalis* (15.1%). The most common nosocomial *Candida* infections were detected as Urinary tract infections.

Conclusion: Epidemiology of nosocomial *Candida* infections can change to years and by hospital. Epidemiological studies should be performed at regular intervals in all hospitals in order to appropriate control of nosocomial *Candida* infections.

Key Words: nosocomial infection, *Candida* species, candidemia, epidemiology

GİRİŞ

Son 20 yılda nozokomiyal fungal enfeksiyonlarda 2-12 kat artış görülmüştür (1). Tüm Nozokomiyal enfeksiyonların %5'ini fungal enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Nozokomiyal fungal enfeksiyonlarının %80'ninden de *Candida* türleri sorumludur (2). Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonları, eksojenik nozokomiyal bulaş ile gelişebilse de yapılan genotiplendirme çalışmaları bu enfeksiyonların çoğunluğunun endojen flora kaynaklı olduğunu göstermiştir (3). Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonları (kandidemi ve diğer invaziv sistemik kandidiyazis), nötropenik, transplantasyon uygulanan ve immün yetmezlikli hastalarda hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlardır (4). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda 1000 yatışta 5-10 vakada nozokomiyal *Candida* enfeksiyonu geliştiği bilinmektedir (5). Bin ikiyüz altmışbeş yoğun bakım ünitesinde yapılan uluslararası prevelans çalışmasında mikrobiyolojik

olarak kanıtlanmış nozokomiyal *Candida* enfeksiyonu %17 oranında saptanırken kandidemi %2 oranında tespit edilmiştir (6). Günümüzde nozokomiyal *Candida* enfeksiyonların tedavisinde, profilaksisinde ve ampirik tedavisinde geniş spektrumlu triazol ve ekinokandinler kullanılsa da, bu enfeksiyonlar yüksek oranlarda morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (7). Ayrıca, kandidemi ve kandidüri dışında, nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının tanısında problemler yaşanmaktadır. Bu nedenle hastaneler, nozokomiyal *Candida* enfeksiyonları açısından kendi epidemiyolojik verilerini belirlemeli ve bu bilgiler ışığında korunma ve tedavi stratejilerini geliştirmelidirler. Bu çalışmada, hastanemiz Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında yatan hastalarda gelişen nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinin 80 yataklı yoğun bakım ve 1000 yataklı klinik (dahili ve cerrahi) servislerinde, en az 48 saat yatarak tedavi gören hastalarda gelişen 3840 adet nozokomiyal enfeksiyon, hastane enfeksiyonları ile ilgili kayıtların taranması ile saptanmıştır. Nozokomiyal enfeksiyon tanısı, "Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)] tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre yapılmıştır (8). İdrar kültüründe *Candida* türünün izole edilmesi ve ilgili semptom ve bulgulardan (ateş > 38°C, pollaküri, dizüri ve suprapubik hassasiyet) en az birinin olması semptomatik üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olarak tanımlanmıştır. Değerlendirilen süre zarfında nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak tespit edilen 350 *Candida* türünün dağılımı, hastane enfeksiyonları ile ilgili kayıtların incelenmesi ile belirlenmiştir. Hastaların benzer klinik örneklerinde aynı türe ait tekrarlayan üremelerin olduğu durumlarda sadece biri değerlendirmeye alınmıştır.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültürleri BACTEC otomatize kan kültürü sistemi ile (Becton Dickinson; USA) değerlendirilmiştir. Diğer klinik örnekler ise %5 koyun kanlı agar (Oxoid, İngiltere), Eosine Methylen Blue agar (EMB, Oxoid, İngiltere) ve gerektiğinde çikolata ve Sabouraud Dekstroz agar (Merck, Almanya) besiyerlerine ekilmiştir. *Candida*'ların tür ve cins düzeyinde tanımlanmasında fenotipik testler ve 2010-2014 yılları arasında VITEK 2 YST kartı (bioMérieux, Fransa), 2014-2015 Aralık tarihleri arasında ise MALDI TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry) (Bruker, Almanya) sistemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemizin surveyans yapılan kliniklerinde, Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında 160.785 hasta takip edilmiştir. İzlenen hastalarda 3840

enfeksiyon atağı tespit edilmiştir. 2010-2015 yılları arasında nozokomiyal enfeksiyon insidansı %2,58 olarak saptanmıştır. Değerlendirilen süre içinde, nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmalar incelendiğinde, toplam 3840 nozokomiyal enfeksiyondan 3840 etkenin izole edildiği görülmüştür. Bu etkenlerin dağılımına bakıldığında, 2818 (%73,4)'ini Gram negatif bakteriler, 672 (%17,5)'sini Gram pozitif bakteriler ve 350 (%9,1) 'sini *Candida* türleri oluşturmuştur. İzlenen dönem içinde hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde 2559 (%66,7), klinik servislerde 1281 (%33,3) nozokomiyal enfeksiyon tespit edilmiştir. *Candida* türleri, yoğun bakımlarda %11,2 ve klinik ünitelerde %3,7 oranında nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır.

Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde; 199 (%56,8)'ü ÜSE, 138 (%39,4)'i kandidemi, 4 (%1,1)'ü cerrahi girişim sonrası gelişen intraabdominal enfeksiyon, 3 (%0,9)'ü cerrahi alan enfeksiyonu, 2 (%0,6)'si yumuşak doku enfeksiyonu, 1 (%0,3)'i ventilatör ilişkili pnömoni ve 3 (%0,9)'ü cerrahi girişim sonrası gelişen diğer *Candida* enfeksiyonları şeklinde bulunmuştur. Dolayısıyla hastanemizde kandidemi ÜSE'lerden sonra ikinci sırada yer almıştır. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarından en sık izole edilen etkenin *C. albicans* (%39,7) olduğu görülmüştür. Üriner sistem enfeksiyonunda ikinci en sık etken *C. glabrata* (%22,1) iken, kandidemide ikinci en sık etkenin *C. parapsilosis* (%31,2) olduğu saptanmıştır. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarda, albicans dışı *Candida* türlerinin dağılımı incelendiğinde en sık izole edilen etkenler sırası ile *C. parapsilosis* (%20,9), *C. glabrata* (%17,4) ve *C. tropicalis* (%15,1)'tir (Tablo 1). Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarında etken dağılımının yıllar içindeki değişimi Şekil 1'de sergilenmiştir. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarında etken dağılımının yoğun bakım üniteleri ve klinik servislerdeki değişimi incelendiğinde, yoğun bakım ünitelerinde ilk sırada *C. albicans* (%34,6) saptanmış bunu sırası ile *C. parapsilosis* (%29), *C. glabrata* (%18,3) ve *C. tropicalis* (%15,5) takip etmiştir. Klinik servislerde de, yoğun bakım ünitelerine benzer

Tablo 1. Nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı (2010-2015)

ENFEKSİYON	C. <i>albicans</i>	C. <i>glabrata</i>	C. <i>parapsilosis</i>	C. <i>tropicalis</i>	C. <i>krusei</i>	C. <i>lusitaniae</i>	<i>Candida</i> <i>spp.</i>	Toplam
Kandidemi	61 %44,2	14 %10,1	43 %31,2	11 %7,9	2 %1,4	1 %0,7	6 %4,3	138 %39,4
ÜSE*	70 %35,1	44 %22,1	29 %14,6	42 %21,1	7 %3,5	4 %2	3 %1,5	199 %56,8
CAE**	3 %100							3 %0,9
Yumuşak doku enfeksiyonu	1 %50		1 %50					2 %0,6
Ventilatör ilişkili pnömoni	1 %100							1 %0,3
CGSG*** menenjit	1 %100							1 %0,3
CGSG eklem ve kemik enfeksiyonu	1 %100							1 %0,3
CGSG alt solunum yolu enfeksiyonu		1 %100						1 %0,3
CGSG intraabdominal enfeksiyon	1 %25	2 %50			1 %25			4 %1,1
Toplam	139 %39,7	61 %17,4	73 %20,9	53 %15,1	10 %2,9	5 %1,4	9 %2,6	350

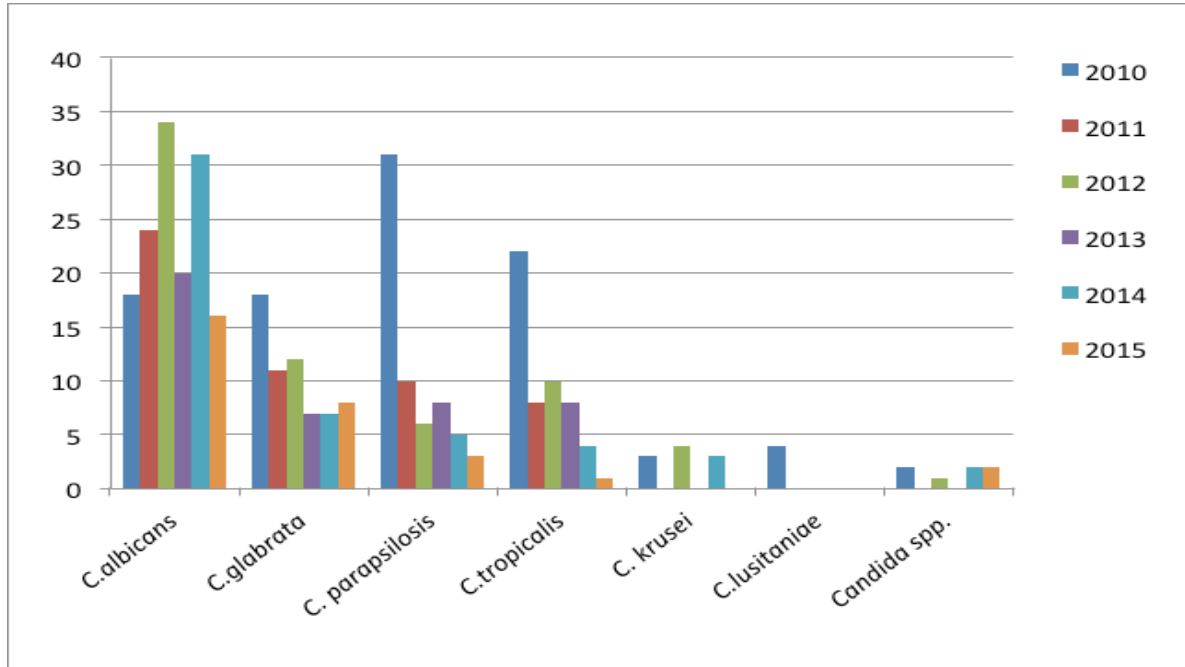
*ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, **CAE:Cerrahi alan enfeksiyonu, ***CGSG: Cerrahi girişim sonrası gelişen

şekilde ilk sırada *C. albicans* (%43,9) saptanmıştır, bunu sırası ile *C. glabrata* (%19,5), *C. parapsilosis* (%17), ve *C. tropicalis* (%9,7) izlemiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda immün sistemi baskılanan hasta popülasyonundaki artış ile birlikte hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik invaziv tıbbi girişimler nozokomiyal

enfeksiyonların gelişimini kolaylaştırmıştır. Fırsatçı fungal enfeksiyon yönünden risk grubuna giren hasta sayısında artışa paralel olarak nozokomiyal fungal enfeksiyonlar da giderek artmıştır (7, 9). *Candida* türleri etken oldukları nozokomiyal enfeksiyonlarda genellikle endojen kaynaklıdır, daha azyaygın olmasına rağmen, ekzojen enfeksiyonlar da dikkat çekmeye başlamıştır (9). Nozokomiyal fungal enfeksiyonlarda ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, enfeksiyonlara



Şekil 1. Nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen *Candida* türlerinin yıllara göre dağılımı (2010-2015)

neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlamıştır. Antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* gibi albicans dışı *Candida* türleri de artan sıklıkla, nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilmektedir (9-12).

Yoğun bakım ünitelerinde yatış, özellikle de süre uzadıkça artan invazif girişimler nedeniyle doğal bariyerlerin kırılarak enfeksiyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır (13). Çalışmamızda nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının %81,7 (286/350)'si yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalardır.

Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada, nozokomiyal enfeksiyonların %17'sini invazif kandidiyazis olgularının oluşturduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda, nozokomiyal enfeksiyonlar içinde, *Candida* enfeksiyonları daha düşük olarak %9,1 oranında tespit edilmiştir. Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalarda ÜSE'nin nozokomiyal *Candida* enfeksiyonları arasında en sık görüldüğü bildirilmiştir (15-17). Çalışmamızda da

benzer olarak nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde ilk sırada ÜSE yer almaktadır. Erdem ve ark. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında, ilk sırada ÜSE (%72,1)'yi tespit etmişlerdir, sonrasında sırası ile kandidemi (%32,9), cerrahi alan enfeksiyonu (%7,5) ve intraabdominal enfeksiyon (%3,8) izlemiştir (17). Çalışmamızda da benzer olarak ilk sırada ÜSE (%56,9) yer almıştır. Ardından kandidemi (%39,4), cerrahi girişim sonrası gelişen intraabdominal enfeksiyon (%1,1) ve cerrahi alan enfeksiyonu (%0,9) izlemiştir.

ARTEMIS DISK global antifungal surveyans çalışmasında, 1997-2007 yılları arasında, invazif kandidiyazis olgularından izole edilen 256.882 *Candida* spp. suşu değerlendirilmiştir. Çeşitli enfeksiyonlardan en sık izole edilen tür *C. albicans* (%65,3) olarak saptanmış, bunu *C. glabrata* (%11,3), *C. tropicalis* (%7,3), *C. parapsilosis* (%6,0), ve *C. guilliermondii* (%2,4) izlemiştir (18). Çalışmamızda da nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarından en sık izole edilen tür

C. albicans (%39,7) olmuştur, bunu *C. parapsilosis* (%20,9), *C. glabrata* (%17,4), *C. tropicalis* (%15,1), *C. krusei* (%2,9) ve *C. lusitanae* (%1,4) takip etmiştir. Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda kan, idrar ve solunum yolu örnekleri gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* spp. türleri içinde en sık saptanan tür *C. albicans*, albicans dışı *Candida* türleri içinde de sıklıkla saptanan türler *C. parapsilosis*, *C. glabrata* veya *C. tropicalis* olarak bildirilmiştir (19-22). Çalışmamızda da literatüre uyumlu şekilde en sık incelenen örnek idrar ve kan olup, izole edilen albicans dışı *Candida* türleri içinde en sık saptanan türler *C. parapsilosis*, *C. glabrata* veya *C. tropicalis* olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda incelenen nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarında ikinci sıklıkta kandidemi saptanmıştır. Dünyada kandidemi olgularında en sık etken olan tür *C. albicans* (%62)'tir (23). Çalışmamızda da benzer olarak en sık tespit edilen tür *C. albicans* (%44,2) olmuştur. Literatürde, kandidemi olgularının %92'sinde sadece beş *Candida* türü (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*) etken olarak bildirilmiştir (23, 24). Albicans dışı *Candida* türlerinin dağılımı hasta grubunun özelliklerine ve coğrafi/bölgesel lokalizasyona göre değişiklik göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Amerika'dan çalışmalar kandidemi olgularında en sık *C. glabrata*'yı ortaya koymuştur. Ancak İspanya ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda ise, en sık *C. parapsilosis* bildirilmiştir. (7, 23). Çalışmamızda nozokomiyal kandidemi olgularında albicans dışı *Candida* türleri içinde en sık saptanan tür *C. parapsilosis* olmuştur, bunu sırası ile *C. glabrata*

ve *C. tropicalis* izlemiştir. Verilerimiz, kandidemide albicans dışı *Candida* türler dağılımı açısından, İspanya, Brezilya ve Asya ülkelerinde yapılan popülasyona dayalı surveyans çalışmalarından elde edilen veriler ile benzerlik göstermektedir (7, 23, 24). Ülkemizde ise Ege Bölgesinde yapılan çok merkezli çalışmada kandidemili hastalarda *C. albicans* en sık izole edilen tür olarak saptanmıştır. Bunu *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* izlemiştir (25). Bakır ve ark. kandidemi olgularında lokal epidemiyolojiyi araştırdıkları çalışmalarında en sık *C. albicans* izole etmişlerdir. Bunu *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izlemiştir (26). Adiloğlu ve ark. albicans dışı en sık izole ettikleri *Candida* türünü *C. glabrata* olarak bildirmişlerdir (27). Çalışmamızda ise *C. albicans*'tan sonra en sık izole edilen albicans dışı *Candida* türü *C. parapsilosis* olmuştur. Albicans dışı *Candida* türlerine bağlı gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda *Candida* türlerinin sıklık sıralaması hastaneler arası farklılık gösterebildiği tespit edilmiştir.

Nozokomiyal enfeksiyonları içinde fungal patojenler giderek artan problem oluşturmaktadır. *Candida* türleri bir çok merkezde ve hastanemizde en sık rastlanan fungal patojendir. Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarında ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği albicans dışı *Candida* türleriyle karşılaşma oranı hızla artmaktadır. Hastanelerin kendi epidemiyolojik verilerini belirli aralıklarla tespit etmesi, nozokomiyal fungal enfeksiyonlardan korunmada ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde katkı sağlayacaktır.

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Enfeksiyon Kontrol Komitesi'ne verilerin toparlanmasında sağladığı katkı ve özveri için teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Eggimann P, Que YA, Revelly JP, Pagani JL. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *J Hosp Infect*, 2015; 89 (4): 302-8.
2. Kauffman CA. Fungal Infections. *Proc Am Thorac Soc*, 2006; 3 (1): 35-40.
3. Khan ZU, Chandy R, Metwali KE. Candida albicans strain carriage in patients and nursing staff of an intensive care unit: a study of morphotypes and resistotypes. *Mycoses*, 2003; 46 (11-12): 479-86.
4. Tiraboschi IN, Bennett JE, Kauffman CA, Rex JH, Girmenia C, Sobel JD et al. Deep Candida infections in the neutropenic and on-neutropenic host: an ISHAM symposium. *Med Mycol*, 2000; 38(1): 199-204.
5. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*, 2012; 4(165): 165rv13.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009; 302 (23): 2323-29.
7. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. *Medical Mycology*, 2016; 54(1): 1-22.
8. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 2008; 36(5): 309-32.
9. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev*, 1996; 9(4): 499-511.
10. Horasan EŞ, Ersöz G, Göksu M, Otağ F, Kurt AO, Karaçorlu S.ve ark. Increase in Candida parapsilosis fungemia in critical care units: a 6-years study. *Mycopathologia*, 2010; 170(4): 263-8.
11. Otağ F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *Infeksi Derg*, 2005; 19:435-43.
12. Pfaller MA, Castanheira M, Messer AS, Moet GJ, Jones RN. Variation in Candida spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010; 68(3): 278-83.
13. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM. et al. Management and outcome of bloodstream infections due to Candida species in England and Wales. *J Hosp Infect*, 2003; 54(1): 18-24.
14. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 1995; 274(8): 639-44
15. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY; CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med*, 2008; 34(2): 292-9
16. Comert F, Kulah C, Aktas E, Eroglu O, Ozlu N. Identification of Candida species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses*, 2006; 50(1): 52-7
17. Erdem F, Tuncer Ertem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. Epidemiological and microbiological evaluation of nosocomial infections caused by Candida species. *Mikrobiyol Bul*, 2012; 46(4):637-48.

18. Pfaller MA, Diekema DJ, Newell VA, Ellis D, Tullio V, Rodloff A. 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. *J Clin Microbiol*, 2010; 48(4): 1366-1377.
19. Phaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to Candida species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY program. *J Clin Microbiol*, 1998; 36 (7): 1886-9.
20. St-Germain G, Laverdie M, Pelletier R, A.-M. Bourgault, M. Libman, C. Lemieux, 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.
21. Acar A, Oncul O, Kucukardalı Y, Ozyurt M, Haznedaroğlu T, Cavuşlu Ş. Yoğun bakım unitelerinde saptanan Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve mortaliteye etki eden risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul*, 2008; 42(3): 451-61.
22. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections. *Chest*, 2003; 123 (5 Suppl): 500-3.
23. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*, 2014;(20): 5-10.
24. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007; 20(1): 133-163.
25. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol*, 2011; 49(1): 26-31.
26. Bakir M, Cerikcioglu N, Barton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS*, 2006; 114(9): 601-10.
27. Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioglu-Ardoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *ADÜ Tıp Fak Derg*, 2004; 5(3):33-6.