

■ Original Makale

Çeşitli örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımı ve antifungal direnç oranları

Distribution of Candida species isolated from various sample and antifungal resistance ratio

Ünsal SAVCI^{1*}, Neziha YILMAZ²

¹Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum,

²Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candidaların tür dağılımları ve antifungal duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ekim 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında Candida türleri izole edilen 42 adet klinik örnek retrospektif olarak değerlendirildi. İzolatların tanımlanmasında germ tüp testi ile ticari VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) maya identifikasyon sistemi kullanıldı. İzolatların antifungal duyarlılıkları flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozin antifungallerini içeren disposable VITEK 2 AST YS02 test kartları kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Çeşitli klinik örneklerden toplam 42 Candida türü izole edildi. C. albicans % 66,7 ile en sık soyutlanan tür olurken, non-albicans türler %33,3 oranında saptandı. C.albicans'ı sırasıyla C.glabrata (%11,9), C.kefyr (%7,1), C.tropicalis (%4,8), C.famata (%2,4), C.krusei (%2,4), C.lusitaniae (%2,4) ve C.spherica (%2,4) izledi.

Tüm izolatların antifungal direnç oranları sırasıyla; flukonazol %14, flusitozin %3, vorikonazol %6, amfoterisin-B %5, kaspofungin %6, mikafungin %3 oranları belirlendi. C.albicans izolatlarında flukonazol direnç oranı %11 olarak saptandı. C.kefyr, C.lusitaniae ve C.tropicalis izolatlarında mevcut antifungallere direnç görülmedi. C.glabrata'nın antifungal direnç oranı diğer Candida türlerine göre daha yüksekti.

Sonuçlar: Çalışmamızda en sık izole edilen C.albican'tan sonra gelen C.glabrata izolatlarının diğer Candida türlerine göre antifungal direncinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Son yıllarda non-albicans türlerin ve antifungal direnç oranlarının artması sebebiyle Candidaların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının gerekliliği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Candida, antifungal direnç, non-albicans

ABSTRACT

Aim: In this study was aimed to determine the antifungal susceptibility and the distribution of Candida species isolated from different clinical samples of patients admitted to the Bozok University Research and Application Hospital.

Material and Methods: In our study, forty-two Candida species isolated from clinical samples between the October 2014 and January 2016 dates were evaluated retrospectively. For the identification of isolates; germ tube test and commercial VITEK 2 Compact® (Biomérieux, France) was used the yeast identification system. Antifungal susceptibility of isolates was detected by using VITEK 2 ASTYS02 disposable test cards containing fluconazole, voriconazole, caspofungin, micafungin, amphotericin-B and flucytosine for use with VITEK® 2 instruments.

Results: A total of 42 Candida species were isolated from various clinical specimens. *C. albicans* was the most frequently isolated species with 66.7% while non-*albicans* species were detected in 33.3%. Other Candida species were as follows; *C. glabrata* (11.9%), *C. kefyr* (7.1%), *C. tropicalis* (4.8%), *C. famata* (2.4%), *C. krusei* (2.4%), *C. lusitana* (2.4%) and *C. spherica* (2.4%), respectively.

In all isolates, the rates of antifungal resistance were found 14% for fluconazole, 6% for voriconazole, 5% for amphotericin-B, 6% for caspofungin and 3% for micofungin. Fluconazole resistance rate was found as 11% in *C. albicans* isolates. In the isolates of *C. kefyr*, *C. lusitana* and *C. tropicalis* was not saw resistance to existing antifungals. Antifungal resistance ratio of *C. glabrata* was higher than the other Candida species.

Conclusion: In our study the isolates of *C. glabrata* following the most frequently isolated *C. albicans* were found to have higher antifungal resistance than the other Candida species. In recent years, due to the increase of non-*albicans* species and antifungal resistance rates, it has been thought that identification of Candida species and antifungal susceptibility tests should be done.

Keywords: Candida, antifungal resistance, non-*albicans*

Giriş

Son yıllarda modern tedavi yöntemlerinin gelişmesi, çeşitli nedenlerle kemoterapi, immunsupresif tedavi sayısında ve transplantasyon imkanlarında artış, yoğun bakım ünitesinde yatan hasta sayısının artması, parenteral beslenme, geniş spektrumlu yada kombine antibiyotik kullanımında artış, tanı veya tedavi amaçlı invazif işlemlerin uygulanması Candida enfeksiyonlarının sıklığında artışa yol açmıştır [1-3]. Bu hastalar risk grubu olarak değerlendirilir ve bu hasta grubunda gelişen fırsatçı mantar enfeksiyonlarının çoğunluğunda Candida türlerine ait patojenler izole edilmektedir [1,4].

Kandidemi ve kandidüri dışında invazif Candida enfeksiyonlarında tanı koymak oldukça zordur. Bu nedenle hasta yönetim ve tedavisinde kandidiyazis risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır [5]. Candida türleri nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan patojenler arasında dördüncü sırada yer almaktadır [6,7]. Hastane mantar enfeksiyonlarının büyük bir kısmından (%80) Candida türleri sorumludur. Nozokomiyal enfeksiyonlara en sık neden olan Candida türü *Candida albicans*'tır [7-9]. Son 15 yıldır non-*albicans* Candida türlerinin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı hızla artmıştır. Çeşitli araştırmalarda fungemi ataklarının

yarıdan fazlasında non-*albicans* Candidaların sorumlu olduğu görülmüştür. Azollerin yaygın kullanımı epidemiyolojinin değişmesinde en önemli faktör olarak öne sürülmüştür [10].

Mantar enfeksiyonlarının sıklığının artışı, mortalite ve morbiditede oranlarında artışa neden olmakta ve antifungallerin ampirik kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Antifungallerin ampirik tedavide daha yaygın kullanılması, dirençli mantar izolatların oluşumunu kolaylaştırmakta ve dirençli izolat oranlarında artışa sebep olmaktadır. Antifungallere direnç gelişimini azaltmak, etkili antifungal tedavi uygulamak için in vitro olarak duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir [11].

Bu çalışmada, hastanemizde 16 aylık süre içerisinde çeşitli örneklerden izole edilen Candida türlerinin fenotipik identifikasyonu ve antifungal duyarlılık profilinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ekim 2014-Ocak 2016 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gelen 14 vajen sürüntüsü, 13 idrar, 7 bronkoalveolar lavaj, 7 balgam ve 1 yara olmak üzere toplam 42 klinik örnekte izole edilen Candida türleri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uyumlu

şekilde yürütülmüştür. Koyun kanlı agar besiyerinde üreyen kolonilerin gram boyamasında maya hücreleri görülen örnekler, 2 adet sabouraud dekstroz agar besiyerine pasaj alınarak, besiyerlerinden birisi 37°C, diğeri 25°C de 24 saat inkübe edildi.

İzolatların tanımlanmasında germ tüp testi ile ticari VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) maya tanımlama sistemi kullanıldı. İzolatların antifungallere karşı duyarlılıkları flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin-B ve flusitozin antifungallerini içeren disposable VITEK 2 ASTYS02 test kartları kullanılarak belirlendi. Bahsedilen antifungal duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tavsiyeleri gözönüne alınarak yapıldı.

Kullanılan antifungaller için MIC değerleri; amfoterisin-B için $\leq 0,25\mu\text{g/mL}$, kaspofungin için $\leq 0,25\mu\text{g/mL}$, flukonazol için $\leq 1\mu\text{g/mL}$, flusitozin için $\leq 1\mu\text{g/mL}$, mikafungin için $\leq 0,06\mu\text{g/mL}$ ve vorikonazol için $\leq 0,12\mu\text{g/mL}$ dir. Gruplar arası sayıların dağılımının karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (n,%) olarak verildi.

Bulgular

Hastaların %50'si (21) erkek, %50'si (21) kadındı. Hastaların yaşları 2 ile 92 arasında değişiyordu. 42 izolatın 16 tanesi (%38) kadın doğum polikliniği, 8 tanesi (%19) yoğun bakım servisi, 15 tanesi (%36) dahili birimler (iç hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları, nöroloji, pediatri ve gastroenteroloji servisleri) ve 3 tanesi (%7) cerrahi birimlerde (üroloji ve göğüs cerrahi servisleri) tedavi gören hastalardan izole edildi.

C.albicans %66,7 oranıyla en sık, C.glabrata %11,9 oranıyla ikinci sıklıkta izole edilen Candida türleriydi (Tablo 1).

Candida türü	Sayı(%)
<i>C.albicans</i>	28(66,7)
<i>C.glabrata</i>	5(11,9)
<i>C.kefyr</i>	3(7,1)
<i>C.tropicalis</i>	2(4,8)
<i>C.krusei</i>	1(2,4)
<i>C.lusitaniae</i>	1(2,4)
<i>C.spherica</i>	1(2,4)
<i>C.famata</i>	1(2,4)
Toplam	42(100)

C.albicans bütün yaş gruplarında en sık görülen Candida türüydü. Diğer Candida türlerine 20 yaş ve altında rastlanmadı. Yirmi yaş ve altında izole edilen tek türün C.albicans olduğu görüldü. Bununla birlikte Ki-Kare testi ile yapılan karşılaştırmada türlerin yaş gruplarına göre dağılımında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($X^2=5,4$, $p=0,979$) (Tablo 2).

Tablo 2. İzole edilen Candida türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Türler	≤ 20 Yaş	21 - 60 Yaş	≥ 61 Yaş
	n(%)	n(%)	n(%)
<i>C.albicans</i>	2(7,1)	13(46,4)	13(46,4)
<i>C.glabrata</i>	0(0,0)	3(60,0)	2(40,0)
<i>C.kefyr</i>	0(0,0)	2(66,7)	1(33,3)
<i>C.tropicalis</i>	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)
<i>C.krusei</i>	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)
<i>C.lusitaniae</i>	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)
<i>C.spherica</i>	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)
<i>C.famata</i>	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)
Toplam	2(4,8)	22(52,4)	18(42,9)

Tüm izolatlarda flukonazol direnç oranı %14, C.albicans izolatlarında %11 olarak saptandı. Mikafungine tüm izolatlar duyarlıydı. C.albicans izolatı dışındaki tüm izolatlar kaspofungin ve amfoterisin-B ye duyarlı olarak saptandı. C.glabrata dışında flusitozin direnci görülmedi. C.kefyr, C.lusitaniae ve C.tropicalis izolatları tüm antifungallere duyarlıydı. C.glabrata ise diğer türlere göre daha dirençliydi. C.famata ve C.spherica'nın duyarlılık testleri çalışılmadı. C.krusei izolatları intrinsik dirençli olduğu flukonazol dışındaki diğer antifungallere duyarlı olarak saptandı (Tablo 3). Candida izolatlarının klinik örneklerle göre dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. İzole edilen Candida suşlarının türlere göre antifungal duyarlılık oranları

	FLS	FLK	VOR	AMP-B	CAS	MİKA
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<i>C.albicans</i> (n=28)	28(100)	25(89)	27(96)	27(96)	27(96)	28(100)
<i>C.glabrata</i> (n=5)	4(80)	3(60)	3(60)	5(100)	5(100)	5(100)
<i>C.kefyr</i> (n=3)	3(100)	3(100)	3(100)	3(100)	3(100)	3(100)
<i>C.tropicalis</i> (n=2)	2(100)	2(100)	2(100)	2(100)	2(100)	2(100)
<i>C.krusei</i> (n=1)	1(100)	0(0)	1(100)	1(100)	1(100)	1(100)
<i>C.lusitaniae</i> (n=1)	1(100)	1(100)	1(100)	1(100)	1(100)	1(100)

Kısaltmalar; FLK: Flukonazol, AMP-B: Amfoterisin-B, FLS: Flusitozin
VOR: Vorikonazol,
CAS: Kaspofungin; MİKA: Mikafungin

Tablo 4. İzole edilen Candida suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı

Candida türü	BAL	Balgam	İdrar	Vajen	Yara
<i>C.albicans</i>	5	5	9	8	1
<i>C.glabrata</i>	1	0	1	3	0
<i>C.kefyr</i>	0	1	0	2	0
<i>C.tropicalis</i>	1	0	1	0	0
<i>C.krusei</i>	0	1	0	0	0
<i>C.lusitaniae</i>	0	0	1	0	0
<i>C.spherica</i>	0	0	0	1	0
<i>C.famata</i>	0	0	1	0	0
Toplam n(%)	7(16,7)	7(16,7)	13(30,1)	14(33,3)	1(2,4)

Kısaltmalar; BAL: Bronkoalveolar lavaj

Tartışma

Zamanımızda tıp biliminde gelişmelerin sonucu, fungal enfeksiyonların etkilediği risk grupları genişlemektedir. Candida türleri nozokomiyal mantar enfeksiyonlarının %80'den daha fazlasından sorumlu olmakla birlikte, nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Son zamanlarda, albicans dışı Candida izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların giderek arttığı görülmektedir. En sık saptanan tür olan C.albicans dahil olmak üzere C.parapsilosis, C.tropicalis, C.glabrata ve C.krusei türleri, insanlarda hastalık etkeni olan 17 Candida türünün %95'ini kapsamaktadır [12].

Günümüzde hospitalize vakalara eşlik eden akciğer ve renal hastalıklar, malignensiler gibi durumların görülme sıklığının artması, yaşam süresinde artış gibi etkenler ile hospitalize vakalarda Candida enfeksiyon sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde antifungal ilaçlar ile tedavi süreci erken başlamasına karşın, Candida enfeksiyonlarının mortalite ve morbidite seviyesi oldukça yüksek seyretmektedir [13]. Araştırmamızda Candida türleri geniş yaş grubu aralığında (2-92 yaş) izole edildi. Yaş artışı ile doğru orantılı olarak malignensi ve kronik hastalık prevalansının artması, aynı zamanda yaşlı bireylerde immün sistemde zayıflama gibi etkenler gözününe alındığında, bilhassa hospitalize olgularda Candida enfeksiyonlarının takip ve tedavilerinde daha dikkatli olunması gerekmektedir.

İspanya'da yedi yıl boyunca yoğun bakım ünitelerinde invaziv Candida enfeksiyonları takip edilen bir çalışmada, kandidemi gelişen hastalarda antifungal tedavi başlanmasına rağmen mortalite oranı %39 olarak bildirildi. [14]. Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde Candida izole edilen sekiz hastadan beşi ex oldu (Mortalite oranı %63). Ex olan hastaların yaşları 60 ile 88 arasında değişmekteydi.

Ülkemizde Candida türlerinin dağılımları ile ilgili yapılan çalışmalarda çoğunlukla C. albicans ilk sırada yer almaktadır. Sav ve ark. [15] 1122 Candida izolatından; C. albicans 848 (%75,6), C. glabrata 143 (%12,8), C.parapsilosis 40 (%3,57), C. krusei 33 (%2,94), C. kefy 33 (%2,94) ve C. Tropicalis 19 (%1,7); Temiz ve ark. [16] 69 Candida izolatından; C. albicans 49 (%71,0), C. tropicalis 6 (%8,7), C. glabrata 6 (%8,7), C. Parapsilosis 5 (%7,3), C. dubliniensis 2 (%2,9), C. guilliermondii 1 (%1,4) oranlarında bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda da [17-19] C. albicans çoğunlukla en sık izole edilen Candida türü olarak bildirildi.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda non-albicans türlerinde artış bildirildi. Etiz ve ark. [12] izole ettikleri 280 Candida suşundan en sık C.parapsilosis (%33,9), Şahiner ve ark. [21] tarafından kan kültürlerinden izole edilen Candida türleri sırasıyla; C.parapsilosis (%38,5), C.tropicalis (%30,8), C.albicans (%26,9) olarak bildirilmiştir.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda da C. albicans çoğunlukla en sık izole edilen tür olmuştur. Bailly ve ark [22] 2403 Candida suşundan sırasıyla; C. albicans %53, C. glabrata %16, C.parapsilosis %8, C.tropicalis %8 oranlarında ve C.parapsilosis izolasyon oranının 2004 yılında %5,7'den 2013 yılında %8,4'e yükseldiğini bildirmişlerdir. İspanya'da 1357 Candida enfeksiyonlu hastanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık izole edilen C. albicans'ı, C. parapsilosis takip etmiştir [23]. Phaller ve ark. [24] en sık C. albicans, ardından C. glabrata, Jung ve ark. [25] C.albicans %38, C.parapsilosis %26 ve C.tropicalis %20 oranlarında tür dağılımları bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 42 Candida suşunda C. albicans %66,7 oranında en sık soyutlanan tür olurken, non-albicans türler %33,3 oranında izole edilmiştir. C.albicans'ı sırasıyla C.glabrata (%11,9), C.kefy (%7,1), C.tropicalis (%4,8), C.famata (%2,4), C.krusei (%2,4), C.lusitaniae (%2,4) ve C.spherica (%2,4) izlemiştir.

Candida türlerindeki dağılım coğrafi bölge farklılıkları ile birlikte hasta gruplarına göre değişiklikler göstermektedir [26]. Günümüzde Candida enfeksiyonları ile karşılaşma sıklığının artması, özellikle yoğun bakım ünitelerinde profilaktik antifungal kullanımını artırmakta, bunun sonucunda antifungallere duyarlılığı azalmış veya dirençli suşların oluşmasına sebep olmaktadır [27].

Etkin bir triazol olan flukonazol, maliyetinin de düşük olması gibi nedenler sonucu, maya kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antifungallerdendir. C. krusei flukonazole karşı doğal dirençlidir ve flukonazolün C. glabrata'ya karşı etkisi oldukça sınırlıdır [28]. Candida suşlarında flukonazol direncini Çekin ve ark. [29] %4,5, Temiz ve ark. [16] C.albicans için %4, C.glabrata için %5 ve C.tropicalis için %5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde flukonazol direnci % 0-38 arasında değişmekte olup, direnç giderek artmakta ve bölgelere göre değişmektedir [16]. Hastanın öyküsünde flukonazol tedavisi almış olması kandidemi gelişme olasılığını artırmaktadır [30]. Çalışmamızda tüm izolatlarda flukonazol direnç oranı %14, C.albicans izolatlarında flukonazol direnç oranı %11 olarak saptanmıştır. En yüksek flukonazol direncine sahip Candida türü C.glabrata olmuştur (%40).

Amfoterisin-B eski poliyen grubu ilaçlardan olan, invazif fungal enfeksiyon tedavilerinde kullanılan onaylanmış antifungal bir ilaçtır [31]. Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda amfoterisin-B'ye karşı direnç gelişiminin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir [12,16,17,32-34]. Çalışmamızda sadece bir C.albicans izolatında amfoterisin-B direnci saptanmıştır.



Vorikonazol flukonazolden türetilen triazol grubu, sentetik, geniş spektrumlu yeni bir antifungal ilaçtır. Flukonazolün etkisinin sınırlı olduğu *C. krusei* ve *C. glabrata* türleri başta olmak üzere diğer *Candida* türlerine de etkilidir [16]. Erdem ve ark. [18] ile Çalışkan ve ark. [27] yaptıkları çalışmalarda *Candida* türlerinde vorikonazol direnci saptanmazken, Özbek ve ark. [35] % 3,63, Hancı ve ark. [36] %22,5 oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda bir *C.albicans*, iki *C.glabrata* izolatında vorikonazol direnci saptanmıştır.

Günümüzde çeşitli mikozların tedavisinde onay alan anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin ekinokandin türevleridir. Flukonazole dirençli *Candida* türlerine karşı ekinokandinlerin etkinliği mükemmeldir. Candidanın klinik izolatları arasında ekinokandin direnci oldukça nadirdir [37]. Pfaller ve ark. [38] çok merkezli çalışmalarında kan örneklerinden izole edilen *C.krusei* izolatlarında %12,5, Etiz ve ark. [12] *Candida* suşlarında kaspofungine %11 oranında direnç bildirmişlerdir. Özkaya ve ark. [32] ise 93 adet *Candida* suşunda kaspofungin direncine rastlamamışlardır. Çalışmamızda tüm *Candida* izolatları mikafungine duyarlı iken, kaspofungin direnci bir *C.albicans* izolatında görülmüştür.

Flusitozin toksisitesi yüksek bir antifungal olmasından dolayı kullanımı oldukça sınırlıdır. Çalışkan ve ark. [27] ile Pelit ve ark [17] flusitozin direncine rastlamamışlardır. Bayram ve ark. [19] %4, Erdem ve ark. [18] %1,7 oranında flusitozin direnci bildirmişlerdir. Uluslararası SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında kan kültüründen izole edilen 1201 adet *Candida* izolatının flusitozin direnç oranı %4,5 olarak bildirilmiştir [39]. Çalışmamızda bir *C.glabrata* izolatı dışında tüm *Candida* türleri flusitozine duyarlıdır. Hastanemizde flusitozin direncinin düşük olması, flusitozinin tedavide sınırlı oranda kullanılmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, identifiye ettiğimiz *Candida* türlerinde çeşitliliğin arttığı ve özellikle *C.glabrata* izolatlarının diğer *Candida* türlerine göre antifungal direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Son yıllarda non-albicans türlerin ve antifungal direnç oranlarının da artması göz önüne alınarak *Candida* tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması, hem hastanemiz hem de ülke genelinde *Candida* enfeksiyonlarının tedavi protokollerine katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 499-511.
2. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52: 197-205.
3. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin b ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Dergisi* 2012; 28:149-151.
4. Dixon DM, Rhodes JC, Fromtling RA. Taxonomy, classification and morphology of the fungi, In "Manual of Clinical Microbiology", Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, 8rd edn. Washington DC: ASM Press, 2003: 1653- 9.
5. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index in the management of critically ill patients. In: Vincent JL. (eds) *Intensive Care Medicine*. Springer, New York, NY 2006; 604-612.
6. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, et al. Excess Mortality, Hospital Stay, and cost due to Candidemia: A case-control study Using Data From Population-based Candidemia Surveillance. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2005;26: 540-547.
7. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive Candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007; 20: 133-163.
8. Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: Candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:213-220.
9. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
10. Bedini A, Venturelli C, Mussini C, et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 75-80.
11. Espinel-Ingroff A, White T, Pfaller MA. Antifungal agents and susceptibility test methods, pp: 1859-80. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.
12. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi* 2015;29:105-113.
13. Chen PY, Chuang YC, Wang JT, et al. Comparison of epidemiology and treatment outcome of patients with Candidemia at a teaching hospital in Northern Taiwan, in 2002 and 2010. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014; 47:95-103.
14. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA, et al. Early diagnosis of Candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48: 181-192.

15. Sav H, Demir G, Atalay MA ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*; 2013; 70: 175-80.
16. Temiz H, Temiz S ve Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2015; 31:13-17.
17. Pelit S, Uzun M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarında tür dağılımının ve antifungal duyarlılıkların araştırılması. *Yoğun Bakım Derg* 2016; 7: 49-52.
18. Erdem F, Tuncer Erdem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 637-48.
19. Bayram Y, Gültepe B, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Van Tıp Derg* 2012; 19: 177-81.
20. Satılmış ÖK, Akkaya Y, Ergin Ç, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* sp kökenlerinde slime faktör üretimi. *Pam Tıp Derg* 2011; 4: 25-9.
21. Şahiner F, Ergünay K, Özyurt M, Ardıç N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması, *Mikrobiyol Bul* 2011;45:478-88.
22. Bailly S, Maubon D, Fournier P, et all. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - Trends over 10 years. *Journal of Infection* 2016; 72: 103-111.
23. 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: 1181-7.
24. 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: 1274-9.
25. Jung SI, Shin JH, Song JH et al and Korean Study Group for Candidemia. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. *Med Mycol* 2010; 48:669-74.
26. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007; 48: 1-12.
27. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2013; 27: 25-30.
28. Wang H, Xiao M, Chen SC, Kong F, Sun ZY, Liao K, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (CHIF-NET) study. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3952-9.
29. Çekin Y, Pekintürk N, Çekin AH. Evaluation of species distribution and antifungal resistance of *Candida* isolates from hospitalized patients. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 8-11.
30. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Risk factors for fluconazole resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3149-3154.
31. Somer A. Pediatrik hastalarda antifungal tedavi stratejileri. *Ankem Derg* 2012; 26: 298-304.
32. Özkaya E, Çalışkan A, Kirişçi Ö ve ark. Son üç yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016; 46: 63-68.
33. Togay A, Bayraktar B, Sevgi DY ve ark. Yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2015; 49: 266-73.
34. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *Candida* türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 137-49.
35. Özbek E, Tekay F, Pirinçioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* da izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tıp Dergisi* 2012; 39: 207-212.
36. Hancı SY, Derici YK, Şirin ML ve ark. Üçüncü basamak bir hastanede, geriatrik olgularda izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık. *Dicle Tıp Derg* 2015; 42: 438-444.
37. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MC. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Başustaoglu AC ve ark. (Çeviren), 6.Baskı. Ankara: Atlas 2010; 70: 707.
38. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 45-50.
39. Messer SA, Jones RN, Moet GJ, Kirby JT, Castanheira M. Potency of anidulafungin compared to nine other antifungal agents tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp. results from the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008) *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2984-7.