



Ayhanım Tümtürk

Turkey Training and Research Hospital, ayhanim06@yahoo.com,
Ankara-Turkey

DOI	http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2020.15.1.1B0087
ORCID ID	0000-0002-0653-6725
CORRESPONDING AUTHOR	Ayhanım Tümtürk

YOĞUN BAKIM HASTALARINDA GÖRÜLEN KANDİDEMİDE TÜR DAĞILIMI VE ANTİFUNGAL İLAÇLARA KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ÖZ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar hastane kaynaklı kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinde saptanan kandida üremelerin etken dağılımını ve antifungal direnç durumlarını saptamayı amaçladık. Çalışma 01/01/2017-30/07/2018 tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı. Kan kültürlerinde kandida üremesi olan hastaların kandida etken dağılımı ve antifungal duyarlılıkları tespit edildi. Belirtilen süre içinde 117 hastada 153 kandidemi atağı görüldü. Bu üremelerin 75'i (%49.1) *Candida albicans*, 78'i (%50.9) non-*albicans candida*'lardan (NAC) oluşuyordu. NAC'ların; 32'si (%21) *Candida parapsilosis*, 21'i *Candida glabrata* (%13.7), 7'si (%4.6) *Candida tropicalis*, 6'sı (%3.9) *Candida lusitaniae*, 5'i (%3.2) *Candida lipolytica* ve 7 tanesi (%4.6) diğer candida üremelerinden oluşuyordu. *C. albicans* türlerinden hiçbirinde antifungal direncine rastlanmadı. 78 non-candida *albicans* suşundan 8 tanesi flukonazole karşı dirençli (%10.25), 15 tanesinde de azalmış duyarlılık (%19.2) mevcuttu. Yoğun bakımda yatan hastalarda ampirik antifungal tedavi başlanırken hastanenin direnç profilinin bilinmesi tedavinin düzenlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, Tür Dağılımı, Yoğun Bakım, Antifungal İlaçlara Direnç, İnvaziv Fungal

SPECIES DISTRIBUTION AND ANTIFUNGAL RESISTANCE OF CANDIDEMIA ISOLATED FROM INTENSIVE CARE UNIT'S PATIENTS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

ABSTRACT

Invasive fungal infections are a major cause of hospital-acquired bloodstream infections. In this study, we aimed to determine the active species distribution of fungal growth and antifungal resistance in blood culture in the intensive care unit of our hospital. The records of patients between 01/01/2017-30/07/2018 were retrospectively reviewed. *Candida* fertility distribution and antifungal susceptibilities of patients with candida growth were detected in blood cultures. During the specified period, 153 candida growth were seen in 117 patients. Of these, 75 (49.1%) were *Candida albicans* and 78 (50.9%) were non-*albicans candida* (NAC). Out of these NAC's, *Candida parapsilosis* was found in 32 (21%), *Candida glabrata* in 21 (13.7%), *Candida tropicalis* in 7 (4.6%), *Candida lusitaniae* in 6 (3.9%), *Candida lipolytica* in 5 (3.2%) and 7 (4.6%) of them were other candida reproductions. None of *C. albicans* species showed antifungal resistance. 8 of the 78 non-candida *albicans* strains were resistant to fluconazole (10.25%) and 15 of them had decreased sensitivity (19.2%). While empiric antifungal treatment is initiated in patients in intensive care unit, knowing the resistance profile of the hospital will be a guide in the regulation of the treatment.

Keywords: Candidemia, Species Distribution, Intensive Care, Antifungal Drug Resistance, Invasive Fungal

How to Cite:

Tümtürk, A., (2020). Yoğun Bakım Hastalarında Görülen Kandidemide Tür Dağılımı ve Antifungal İlaçlara Karşı Direnç Gelişimi: Tek Merkez Deneyimi, Medical Sciences (NWSAMS), 15(1):26-34, DOI: 10.12739/NWSA.2020.15.1.1B0087.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

İnvaziv fungal infeksiyonlara yol açan kandida türleri hastane kaynaklı kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının ortak bir nedenidir [1]. Kandidemi, artmış bakım maliyeti ve hastanede yatış süresinin uzaması ile birlikte yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir [2]. Kandidemiye bağlı mortalite oranı %30-50 arasında; kandidemiye bağlı atfedilebilir mortalite oranı %15-49 arasında değişmektedir [1 ve 2]. Yetersiz başlangıç antifungal tedavi kandidemi hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [2]. Kandidemi, son yıllarda güçlü antifungal ilaçların kullanılmasına rağmen, morbidite, mortalite ve artan maliyetlere hala önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır [3]. *Candida albicans* (*C. albicans*), küresel olarak kandidemiye neden olan en yaygın türdür, ama sıklığı giderek azalmaktadır. Non-*albicans Candida* (NAC) türleri tüm dünyada artan oranlarda bildirilmektedir. Bu kandidiyazlar arasında *C. glabrata* ve *C. krusei* infeksiyonları sıklıkla bildirilmektedir (dünya çapında kandaki kandida izolatlarının %15-25'i) ve azol antifungal ajanlara olan düşük duyarlılıklarından dolayı da tedavi edilmesi güç enfeksiyonlara neden olurlar. Kandidemi, tüm dünyada üçüncü basamak hastanelerde büyüyen bir sorundur ve geç sepsisin önemli bir sebebidir [4]. Kandidemi yüksek mortalite ile ilişkilidir, spesifik olmayan klinik bir tabloya sahiptir ve zamanında tanı ve tedaviye başlama için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir. Çoklu hastalıkları olan ve birden fazla tıbbi müdahaleye sahip karmaşık hastalarda tanı, ek zorluklar sunar [5 ve 6]. Kandida epidemiyolojisi farklı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte yaş, altta yatan malignite ve önceki antifungal tedavi, coğrafi konumdan bağımsız olarak tür dağılımını etkiler [3]. Diğer risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, yoğun bakım ünitesinde 72 saatten fazla kalmak, immünsüpresif tedavi, parenteral beslenme ve çoklu invaziv tıbbi işlemler yer almaktadır [4]. NAC türlerinden oluşan fluconazole dirençli suşlardan kaynaklanan kandideminin, solid organ veya hematolojik maligniteleri olan hastalarda mortaliteyi anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir [7]. Antifungal ilaç direncinde ve yeni kandida türlerinin ortaya çıkmasında artan eğilim, antifungal ilaç duyarlılık profillerinin bilinmesini ve bölgesel sürveyansın yapılmasını zorunlu kılmaktadır [6]. Kandideminin epidemiyolojisi, farklı coğrafi bölgeler ve zaman dilimleri arasında değişmektedir. Bu nedenle, kandidal enfeksiyonların lokal epidemiyolojisi bilmek, invaziv kandidiyazın yönetimini sağlamak açısından önemlidir [8].

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen kandida türlerinde antifungal direnç oranları araştırılmıştır. Bu sayede klinisyenlere özellikle yoğun bakımlarda yatan kritik hastalarda ampirik antifungal ilaç seçiminde yol gösterici olunması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM (MATERIALS AND METHODS)

Çalışmaya Klinik Çalışmalar Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı (25.10.2018/29620911-929). Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakımlarında Ocak 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasındaki yatan hastaların kayıtları retrospektif olarak tarandı. Kan kültürlerinde kandida üremesi olan hastaların kandida tür dağılımı ve antifungal duyarlılıkları tespit edildi. Alınan kan kültürlerinin değerlendirilmesi BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Maryland, USA) cihazında yapıldı. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişelerinden gram boyama yapılarak mantar hücreleri görülen örnekler Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besi yerine pasajları yapıldı. SDA 'da

48 saat bekletilen kültürlerde üreyen koloniler direk mikroskopi ve gram boyası ile incelenerek mantar hücresi tespit edilenler hastanemizin yapmış olduğu protokol gereği merkez referans laboratuvara tür dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının saptanması için gönderildi. Kan kültüründe en az bir kez kandida türü izole edilmesi kandidemi olarak değerlendirilmiştir. Belirtilen süre içinde toplam 117 hastada alınan 153 kan kültüründe candida üremesi tespit edildi. Bir hastadan aynı anda alınan kan kültüründe birden fazla sayıda aynı etken izole edilmişse bu tek üreme olarak değerlendirildi. Suşların amphotericin B, fluconazole, voriconazole, itraconazole, anidulafungin ve caspofungin duyarlılığının belirlenmesinde mikrodilüsyon ve E-test yöntemleri kullanıldı. Tüm analizler SPSS (version 21.0) programı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde katagorik değişkenler sayı ve yüzde kullanılarak ifade edildi.

4. BULGULAR (RESULTS)

Toplam Belirtilen süre içinde kan kültüründe candida üremesi tespit edilen toplam 117 hastanın 42 tanesi kadın (%35.9), 75 tanesi erkekti (%64.1). Kadınların yaş ortalaması 51.07 (min:1-max:96), erkeklerin yaş ortalaması 51,48 (min:1-max:81) olarak benzer bulundu. Bu 117 hastada toplam 153 candidemi atağı görüldü. Bu üremelerin 75 tanesi (%49.1) *C. albicans*, 78 tanesi (%50.9) NAC türlerinden oluşuyordu. NAC türlerinin; 32 'si (%21) *C. parapsilosis*, 21 'i *C. glabrata* (%13.7), 7'si (%4.6) *C. tropicalis*, 6'sı (%3.9) *C. lusitaniae*, 5'i (%3.2) *C. lipolytica* ve 7 tanesini de (%4.6) diğer kandida türlerinden oluşuyordu (Tablo 1). 78 NAC suşundan 8'inde fluconazole direnci (%10.25), 15 tanesinde ise azalmış duyarlılık (%19.2) mevcuttu. Fluconazole dirençli olanların 5'i *C. parapsilosis*, 2 tanesi *C. glabrata* ve 1 tanesi de *C. tropicalis* idi. Azalmış duyarlılık tespit edilenlerin 11'i *C. glabrata*, 3'ü *C. parapsilosis* idi. *C. glabrata*'dan 4 suş anidulafungine de dirençli, 2 tanesinin azalmış duyarlılığı mevcuttu. 1 tane *C. tropicalis* suşunun da anidulafungine azalmış duyarlılığı mevcuttu. Toplam 1 tane *C. tropicalis* suşu voriconazole dirençli idi. 4 tane *C. parapsilosis* suşu da voriconazole azalmış duyarlılık sonucu verdi. Toplam 31 suş antifungallere karşı dirençli veya azalmış duyarlılıkta çıktı. Çalışılan suşların hiçbirinde amphotericin B, itraconazole ve caspofungin direnci görülmedi (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 1. Kan kültüründen izole edilen kandida türlerinin dağılımı
 (Table 1. The distribution of candida species isolated from blood culture)

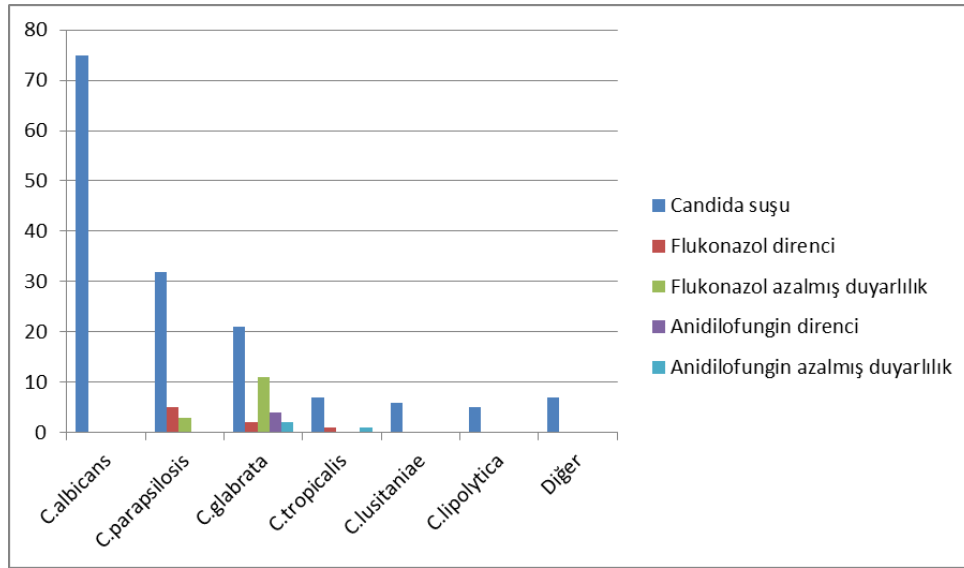
Kan kültüründe İzole Edilen Kandida Türleri	Sayı (%)	Toplam Sayı, (%)
<i>C. albicans</i>	75 (%49)	75 (%49)
Non-albicans Candida (NAC)	<i>C. parapsilosis</i>	32 (%21)
	<i>C. glabrata</i>	21 (%13.7)
	<i>C. tropicalis</i>	7 (%4.6)
	<i>C. lusitaniae</i>	6 (%3.9)
	<i>C. lipolytica</i>	5 (%3.2)
	Diğer	7 (%4.6)
		78 (%51)

Tablo 2. İzole edilen kandida türlerinin antifungal direnç durumları
(Table 2. Antifungal resistance of isolated Candida species)

	C.albicans (n:75) (%)	C.parapsilosis (n:32) (%)	C.glabrata (n:21) (%)	C.tropicalis (n:7) (%)	C.lusitaniae (n:6) (%)	C.lipolytica (n:5) (%)	Diğer candida (n:7) (%)
FLC D*	0 (0)	5 (15.6)	2 (9.5)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FLC DBD**	0 (0)	3 (9.3)	11 (52.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anidul. D	0 (0)	0 (0)	4 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anidul. DBD	0 (0)	0 (0)	2 (9.5)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vor D	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vor DBD	0 (0)	4 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*D: Dirençli, **DBD: Doza bağlı duyarlı

(FLC: Fluconazole, Anidul. : Anidulafungin, Vor: Voriconazole)



Şekil 1. İzole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıkları
(Figure 1. Isolated Candida species and antifungal susceptibilities)

5. TARTIŞMA (DISCUSSION)

Son yıllarda, dünyanın her yerinden yapılan birçok çalışmada birçok hastanede kandideminin insidansının arttığını bildirmiştir [9]. Bu artışın, yetişkin popülasyondaki risk faktörlerinin prevalansındaki değişikliğe bağlı olabileceği bildirilmiştir [10 ve 11]. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve immunsupresif tedavi alan hasta sayısının artması, invaziv cihazların, geniş spektrumlu antibiyotiklerin, yoğun cerrahi prosedürlerin ve ileri yaşam desteğinin sıklıkla kullanılması gibi nedenler yüksek kandidemi riski taşıyan hasta havuzunda artışa neden olmuştur [11]. Kandidemilerde gelişen mortalite sıklığı yüksektir. Tüm dünyada hala *C.albicans* en sık kandidemiye yol açan etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ama yakın zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalar NAC türleri ile gelişen kandideminin artmış olduğunu göstermektedir [10 ve 11]. *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* ABD, kuzey Avrupa, Latin Amerika ve güney Avrupa'da kandidemi etkenleri arasında ikinci sıraya yükselmişlerdir [10 ve 11]. Candida türlerinin dağılımındaki bu değişikliğin nedeni tam olarak anlaşılmasa da *C. parapsilosis* için kateterler ve parenteral beslenme, *C. tropicalis* için kanser ve nötropeyi mevcudiyeti, *C. krusei* ve *C. glabrata* için daha önce azol grubu antifungal ilaçlara maruz kalma gibi risk

faktörlerini artıran etkenler olarak bulunmuştur [10 ve 12]. Bizim çalışmamızda da *C.albicans* %49 oranı ile kandidemide en sık soyutlanan tür olurken bunu sırasıyla *C. parapsilosis* (%21), *C. glabrata* (%13.7) ve *C.tropicalis* (%4.6) izlemiştir. Hazırolan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu oran sırasıyla *C. albicans* (%48.6), *C. glabrata* (%27), *C. tropicalis* (%13.5) ve *C. parapsilosis* (%8.1) olarak bildirmişlerdir [13]. Marins ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da *C.albicans* en sık izole edilen tür olmakla beraber yıllar içinde NAC türlerinin oranında artma olduğunu belirtmişlerdir. *C. albicans*'ı sırasıyla *C. parapsilosis* (%22.6), *C. glabrata* (%21.7) ve *C. tropicalis* (%11.3) takip ettiğini bildirmişlerdir [14]. Türkiye'den bildirilen diğer çalışmalarda da *C. albicans* çoğunlukla ilk sırada bildirilmiştir [15, 16 ve 17] (Tablo 3). Montagna ve arkadaşları NAC oluşan kandidemilerde en sık etken olarak *C. parapsilosis*'i bulmuşlardır [10]. Ülkemizden bildirilen birçok çalışmada da *C. parapsilosis*, *C. albicans* 'dan sonra en sık görülen ikinci etken olarak bildirilmiştir [18 ve 19]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde *C. parapsilosis*, NAC ile gelişen kandidemiler arasında ilk sırada görülmüştür.

Tablo 3. Türkiye'den Bildirilen Çeşitli Çalışmalarda Kandida Tür Dağılımı

(Table 3. Distribution of Candida Species Reported in Several study from Turkey)

	<i>C.albicans</i> (%)	<i>C.glabrata</i> (%)	<i>C.tropicalis</i> (%)	<i>C.parapsilosis</i> (%)
Hazırolan ve ark [13]	48.6	27	13.5	8.1
Öztürk ve ark [19]	53	5.5	5.5	30
Sütçü ve ark [20]	50	5.6	11.1	24
Kurtaran ve ark [28]	50.6	16.3	16.3	10
Kılınçel ve ark [29]	55	12	12	18

Ampirik tedavi başlamada hastanın klinik özelliklerinin yanı sıra antifungal direnç durumlarının da bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda çalışılan kandida izolatlarının tümü amphotericin B, itraconazole ve caspofungine karşı duyarlı idi. Çalışmamızda suda çözünen, semi-sentetik bir ekinokandin türevi olan caspofungine karşı direnç görülmezken, diğer bir ekinokandin türevi olan anidulafungine karşı *C. glabrata* suşunda %19 oranında dirence rastlanmıştır. Sütçü ve arkadaşlarının çalışmasında da %11,1 oranında anidulafungin direnci bildirmişlerdir [20]. Amphotericin B, polyen türevi bir antifungal ajandır. Yapılan birçok çalışmada da amphotericin B ye karşı direnç bildirilmemiştir [21, 22 ve 23]. Bununla birlikte %2-20 oranında direnç bildiren merkezler de vardır [24 ve 25]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda kandida suşları içinde en yüksek direnci itraconazole karşı bulan çalışmalar da vardır [20]. Hazırolan ve arkadaşlarının çalışmasında da caspofungine karşı dirence rastlanmamıştır [13]. Bununla birlikte Etiz ve arkadaşlarının çalışmasında kandida suşlarında %11 oranında caspofungin direnci bildirmişlerdir [26]. Fluconazole, geniş etki spektrumlu olması ve

toksitesinin az olmasından dolayı yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajandır. Fluconazole NAC türleri içinde nadir izole edilen bir tür olan *C. krusei*'ye karşı doğal dirençli iken *C. glabrata*'ya karşı da sınırlı etki göstermektedir [27]. Biz çalışmamızda *C. albicans* türlerinde fluconazole direnci tespit etmedik. Çalışmamızda *C. glabrata* da fluconazole direnci %9.5 oranında saptanmıştır. Ayrıca *C. parapsilosis*'te fluconazole direnci %15.6, *C. tropicalis*'te %14.3 oranında saptanmıştır. Kurtaran ve ark. yaptıkları çalışmada *C. albicans* için fluconazole direncini %4.3 olarak, NAC' da ise %15.6 olarak bildirmişlerdir [28]. Yine ülkemizden Etiz ve ark. fluconazole direncini *C. albicans* izolatlarında %1, NAC'larda ise %10 olarak rapor etmişlerdir [26]. Kılınçel ve ark ise *C. albicans*'ta %11, *C. glabrata*'da %20, *C. parapsilosis*'te %7 ve *C. tropicalis*'te %10 olarak bildirmişlerdir [29]. Aydın ve ark, *C. glabrata* suşları dışında fluconazole direnci saptamamışlardır [30]. Diekema ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, fluconazole direnci *C. albicans* için %3, *C. glabrata* için %10, *C. tropicalis* için %7 olarak bulmuşlardır [31]. Yapılan diğer çalışmalarda da fluconazole dirençli *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* suşları rapor edilmiştir [32 ve 33]. Çalışmamızda %14.3 oranında *C. tropicalis* suşunun voriconazole direnci tespit ettik. Etiz ve ark. tüm candida suşlarında voriconazole direncini %2 olarak bildirmişlerdir [26]. Öztürk ve ark. ise voriconazole direncini düşük düzeyde (%8) ve sadece *C. albicans* olarak tanımlanan izolatlarda gözlemlemişlerdir [19]. Odds ve arkadaşları, 289 kandida suşu ile yaptıkları çalışmada; *C. glabrata* izolatlarında %4.5 oranında voriconazole direnci bildirmişlerdir [33]. Wang ve ark. 817 kandida izolatında voriconazole duyarlılığı araştırmışlar ve *C. albicans*'ta %0.7, *C. glabrata*'da %17.8, *C. krusei*'de %11.1, *C. lipolytica*'da %90 ve *C. tropicalis*'de %5.7 oranında voriconazole direnci bildirmişlerdir [27]. Çalışmamızın temel kısıtlılıkları verilerin retrospektif olarak toplanmasıdır. Kandidemiye yol açabilecek çoklu risk faktörlerinin sinerjistik etkisi analiz edilmemiştir. Bu çalışmanın diğer kısıtlılığını, tek merkez hastalarının verilerini içermesidir. Bu konuda daha geniş katılımlı multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ (CONCLUSION)

Biz bu çalışmada; özellikle *C. parapsilosis*'te fluconazole direncinin yüksek olduğunu, yine *C. glabrata*' da hem direnç hem de doza bağlı duyarlılığın yüksek oranda olduğu görülmüştür. NAC türlerinde antifungal direnç yüksek oranda görülebildiğinden, her merkezin kendi tür dağılımını ve direnç durumunu bilmesi ve yıllar içindeki değişimini takip etmesi tedavi düzenlenmesi ve takibinde yol gösterici olacaktır.

NOT (NOTICE)

Bu çalışma 21-24 Kasım 2018 tarihlerinde düzenlenen, 15. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi ve 7. Avrasya Yoğun Bakım Toplantısı'nda Sözlü Bildiri (SS039) olarak sunulmuş ve yeniden yapılandırılmıştır.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Teo, J.Q., Candra, S.R., Lee, S.J., Chia, S.Y., Leck, H., Tan, A.L., and et al., (2017). Candidemia in Major Regional Tertiary Referral Hospital Epidemiology, Practice Patterns and Outcomes. Antimicrob Resist Infect Control, 11(6):27.
- [2] Bassetti, M., Merelli, M., Ansaldi, F., de Florentiis, D., Sartor, A., Scarparo, C., and et al., (2015). Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: a Five Year Single Centre Study. PLoSOne, 26, 10(5):e0127534.

- [3] Hesstvedt, L., Gaustad, P., Andersen, C.T., Haarr, E., Hannula, R., Haukland, H.H., and et al., (2015). Twenty-two Years of Candidaemia Surveillance: Results from a Norwegian National Study. *Clin Microbiol Infect*, 21(10):938-45.
- [4] Doi, A.M., Pignatari, A.C., Edmond, M.B., Marra, A.R., Camargo, L.F., Siqueira, R.A., and et al., (2016). Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. *PLoSOne*, 25, 11(1):e0146909.
- [5] Rodriguez, L., Bustamante, B., Huaroto, L., Agurto, C., Illescas, R., Ramirez, R., and et al., (2017). A multi-centric Study of Candida Blood Stream Infection in Lima-Callao, Peru: Species Distribution, Antifungal Resistance and Clinical Outcomes. *PLoSOne*, 18, 12(4):e0175172.
- [6] Mnge, P., Okeleye, B.I., Vasaikar, S.D., and Apalata, T., (2017). Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns of Candida Isolates from a Public Tertiary Teaching Hospital in the Eastern Cape Province, South Africa. *Braz J Med Biol Res*, 15, 50(6):e5797.
- [7] Wu, P.F., Liu, W.L., Hsieh, M.H., Hii, I.M., Lee, Y.L., Lin, Y.T., and et al., (2017). Epidemiology and Antifungal Susceptibility of Candidemia Isolates of Non-albicans Candida Species from Cancer Patients. *Emerg Microbes Infect*, 11, 6(10):e87.
- [8] Hii, I.M., Chang, H.L., Lin, L.C., Lee, Y.L., Liu, Y.M., Liu, C.E., and et al., (2015). Changing Epidemiology of Candidemia in a Medical Center in Middle Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 48(3):306-15.
- [9] Santhanam, J., Nazmiah, N., and Aziz, M.N., (2013). Species Distribution and Antifungal Susceptibility Patterns of Candida species: Is low susceptibility to Itraconazole a Trend in Malaysia? *Med J Malaysia*, 68(4):343-7.
- [10] Montagna, M.T., Caggiano, G., Lovero, G., De Giglio, O., Coretti, C., Cuna, T., and et al., (2013). Epidemiology of Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit: Results of a Multicenter Italian Survey (AURORA Project). *Infection*, 41(3):645-53.
- [11] Ma, C.F., Li, F.Q., Shi, L.N., Hu, Y.A., Wang, Y., Huang, M., and et al., (2013). Surveillance Study of Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Mortality of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in China. *BMC Infect Dis*, 22(13):337.
- [12] Bassetti, M., Merelli, M., Righi, E., Diaz-Martin, A., Rosello, E.M., Luzzati, R., and et al., (2013). Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*, 51(12):4167-72.
- [13] Hazirolan, G., Yıldıran, D., Baran, I., Mumcuoğlu, İ., and Aksu, N., (2015). Evaluation of Species Distribution and Antifungal Susceptibility Profiles of Candida Isolates from Hospitalized Patients. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 72(1):17-26.
- [14] Marins, T.A., Marra, A.R., Edmond, M.B., Martino, M.D.V., Yokota, P.K.O., Mafr, a A.C.C.N., and et al., (2018). Evaluation of Candida Blood Stream Infection and Antifungal Utilization in a Tertiary Care Hospital. *BMC Infectious Diseases*, 18:187.
- [15] Sav, H., Demir, G., Atalay, M.A. ve Koç, A.N., (2013). Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 70:175-80.

- [16] Temiz, H., Temiz, S. ve Kaya, Ş., (2015). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31:13-17.
- [17] Kostakoğlu, U., Yılmaz, G. ve Köksal, İ., (2018). Mantar İnfeksiyonları; Etken Dağılımı ve Tedavi Cevabı. *Flora*, 23(2):73-8.
- [18] Gültekin, B., Eyigör, M., Telli, M., Aksoy, M. Aydın, N., (2010). Yedi Yıllık Dönemde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi. *ANKEM Derg*, 24(4):202-8.
- [19] Öztürk, T., Özseven, A.G., Sesli, Çetin, E. ve Kaya, S., (2013). Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Suşlarının Tiplendirilmesi ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg*, 14(1):17-22.
- [20] Sütçü, M., Acar, M., Genç, G.E., Kökçü, İ., Aktürk, H., Atay, G. ve ark., (2017). Pediyatrik İnvaziv Kandidiyazis Olgularında Candida Türleri'nin ve Antifungal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Ars*, 52:145-53.
- [21] Altuncu, E., Bilgen, H., Cerikçioğlu, N., Ilki, A., Ulger, N., Bakır, M., and et al., (2010). Neonatal Candida Infections and The Antifungal Susceptibilities of the Related Candida species. *Mikrobiyol Bul*, 44(4):593-603.
- [22] Kuzucu, Ç., Yetkin, G. ve Çalışkan, A., (2007). Bir Yıl İçerisinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Erciyes Tıp Dergisi*, 29(2):115-9.
- [23] İris, N.E., Arat, M.E. ve Şimşek, F., (2008). Yıldırım, T., Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Klinik Dergisi*, 21(2):61-4.
- [24] Zer, Y. ve Balcı, İ., (2002). Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalardan İzole Edilen Candida Suşlarının İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 32:230-4.
- [25] Adiloğlu, K.A., Şirin, M.C., Cicioğlu, B., Can, R. ve Demirci M., (2004). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. *ADU Tıp Fakültesi Dergisi*, 5:33-6.
- [26] Etiz, P., Kibar, F., Ekenoğlu, Y. ve Yaman, A., (2015). Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımının Ve Antifungal Duyarlılıklarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *ANKEM Dergisi*, 29:105-113.
- [27] Wang, H., Xiao, M., Chen, S.C., Kong, F., Sun, Z.Y., Liao, K. and et al., (2012). 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*, 50(12):3952-9.
- [28] Kurtaran, B., İnal, AS, Candevir, A, Kibar, F, Taşova, Y, Seydaoğlu, G. ve ark., (2009). Nozokomiyal Candida İnfeksiyonları: Mikrobiyolojik ve Klinik Özellikleri. *Flora Dergisi*, 2(14):58-66.
- [29] Özge, Kılınçel, Ö., Akar, N., Karamurat, Z.D., Çalışkan, E., Öksüz, Ş., Elif, Öztürk, C.E. ve ark., (2018). Kan Kültürlerinden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 48(4):256-263.
- [30] Aydın, F., Bayramoğlu, G., Guler, N.C., Kaklıkkaya, N., and Tosun I., (2011). Bloodstream Yeast Infections in a University Hospital in Northeast Turkey: a 4-year survey. *Med Mycol*, 49(3):316-9.



-
- [31] Diekema, D.J., Messer, S.A., Brueggemann, A.B., Coffman, S.L., Doern, G.V., Herwaldt, L.A., and et al., (2002). Epidemiology of Candidemia: 3-year Results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Study. *J Clin Microbiol*, 40(4):1298-302.
- [32] Gurcuoglu, E., Ener, B., Akalin, H., Sinirtaş, M., Evcı, C., Akçağlar, S., and et al., (2010). Epidemiology of Nosocomial Candidaemia in a University Hospital: A 12-Year Study. *Epidemiol Infect*, 138(9):1328-35.
- [33] Odds, F.C., Hanson, M.F., Davidson, A.D., Jacobsen, M.D., Wright, P., Whyte, J.A., and et al., (2007). One year Prospective Survey of Candida Bloodstream Infections in Scotland. *J Med. Microbiol*, 56(8):1066-75.