

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN CANDIDA TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI: 8 YILLIK RETROSPEKTİF İNCELEME

Ayten Gündüz, Ahmet Mansur

Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarının tür dağılımlarının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2015-Aralık 2022 yılları arasında gelen kan örnekleri BACTEC (Becton Dickinson, ABD) ve RENDER BC (Zhuhai, China) otomatize kan kültürü cihazlarına yüklendi. Üreme olan plaklardan izole edilen 292 Candida suşunun identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışıldı.

Antifungal duyarlılık sonuçları Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda yorumlandı.

Bulgular: Toplam 292 Candida suşunda en sık Candida albicans (C. albicans) (%42,5), ikinci sıklıkta C. parapsilosis (%21,1) izole edildi. Suşların %58,6'sı erkek, %41,4'ü kadın hastalara ait idi. Örneklerin %85,6'sı yoğun bakım kliniklerinden, %14,4'ü diğer kliniklerden geldi. Yoğun bakım kliniklerinden en sık C. albicans (%39,0), diğer kliniklerden ise en sık C. parapsilosis (%4,5) izole edildi. En yüksek antifungal direnci flukonazolde (%9,3) ve vorikonazolde (%5,7) tespit edilirken, en düşük direnç mikafunginde (%2,5) bulundu. Tür düzeyinde C. albicans (%4,8) ve C. parapsilosis'te (%11,3) flukonazol, C. glabrata'da (%13,1) kaspofungin direnci yüksek bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bölgesel tür dağılımı ve direnç profil bilgilerinin, tedavi prosedürlerinin düzenlenmesinde yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Candida türleri, kan kültürü, antifungal duyarlılık.

C	İLETİŞİM İÇİN: Ayten Gündüz Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya aytengunduz@hotmail.com
ORCID	AG https://orcid.org/0000-0003-2031-9978 ORCID AM https://orcid.org/0000-0002-1062-3389
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 18 / 03 / 2024 • KABUL TARİHİ: 22 / 07 / 2024

DISTRIBUTION AND ANTIFUNGAL SENSITIVITIES OF CANDIDA SPECIES ISOLATED FROM BLOOD CULTURES: AN 8-YEAR RETROSPECTIVE

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to retrospectively examine the species distributions and antifungal susceptibilities of *Candida* strains isolated from blood cultures.

Material and Method: Blood samples received at Malatya Turgut Ozal University Medical Faculty Training and Research Hospital Microbiology Laboratory between January 2015 and December 2022 were loaded into BACTEC (Becton Dickinson, USA) and RENDER BC (Zhuhai, China) automated blood culture devices. The identification and antifungal susceptibilities of 292 *Candida* strains isolated from growing plates were studied with the VITEK 2 Compact® (bioMérieux, France) automated system.

Antifungal susceptibility results were interpreted in accordance with Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations.

Results: Among a total of 292 *Candida* strains, *Candida albicans* (*C. albicans*) was isolated most frequently (42.5%), followed by *C. parapsilosis* (21.1%). 58.6% of the strains belonged to male patients and 41.4% belonged to female patients. 85.6% of the samples came from intensive care clinics and 14.4% from other clinics. *C. albicans* was most frequently isolated from intensive care clinics (39.0%), and *C. parapsilosis* was most frequently isolated from other clinics (4.5%). The highest antifungal resistance was detected in fluconazole (9.3%) and voriconazole (5.7%), while the lowest resistance was found in micafungin (2.5%). At the species level, fluconazole resistance was found high in *C. albicans* (4.8%) and *C. parapsilosis* (11.3%), and caspofungin resistance was found high in *C. glabrata* (13.1%).

Conclusion: We believe that the regional species distribution and resistance profile information obtained in our study will be guiding in the regulation of treatment procedures.

Keywords: *Candida* species; blood culture; antifungal sensitivity

GİRİŞ

İnsan vücudunun farklı bölgelerindeki mikrobiyotada bulunan *Candida* spp. özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Candida* türleri nazokomial kan dolaşımı enfeksiyonlarının en önemli nedenlerindendir ve kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan etkenlerin ilk onu içinde bulunurlar.¹

İmmün süpresyon, immün yetmezlik, hastanede özellikle yoğun bakımlarda uzun kalış süresi, risk altındaki popülasyonda epidemiyolojik değişimler, ileri yaş, uzun süreli antibiyotik kullanımı, invaziv prosedürler, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, parenteral beslenme ve kompleks cerrahi yöntemler invaziv *Candida* enfeksiyonlarında başlıca risk faktörleridir.^{2,3}

Hastane ortamlarında en sık kandidemi etkeni *C. albicans*'tır; ancak antifungallere dirençli *albicans* dışı *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı da giderek artmaktadır. Bu artışın başlıca nedenlerinden biri de ampirik veya profilaktik tedavide antifungal ajanların giderek artan uygulamasıdır.^{4,5}

Çalışmamızda izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak tespit edilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmada, Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan örneklerinden izole edilen toplam 292 *Candida* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma kapsamında tüm veriler hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı Bilgi Sisteminden elde edilmiştir. Kan kültür şişelerine alınan kan örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarında BACTEC (Becton Dickinson, ABD) ve RENDER BC (Zhuhai, China) otomatize kan kültür sistemlerinde çalışılmıştır. Besiyerleri yedi gün süreyle takip edilmiş ve bu süre içerisinde üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama preparatı hazırlanmıştır. Boyalı preparatta maya hücresi tespit edilenler Sabouraud Dekstroz Agar besiyerine pasaj yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen maya kolonilerine Gram boyama ve diğer konvansiyonel tanımlayıcı yöntemler uygulanarak tanımlama yapılmıştır. Üreyen tüm *Candida* izolatlarının tür identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları AST-YS08 antifungal duyarlılık testleri kullanılarak (ADT), VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmış ve antifungal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) düzeyleri belirlenmiştir. Antifungal duyarlılık test sonuçların yorumu Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) MIK değer aralıklarına göre yapılmıştır. VITEK 2 Compact® (bioMérieux, Fransa) otomatize sisteminde kullanılan

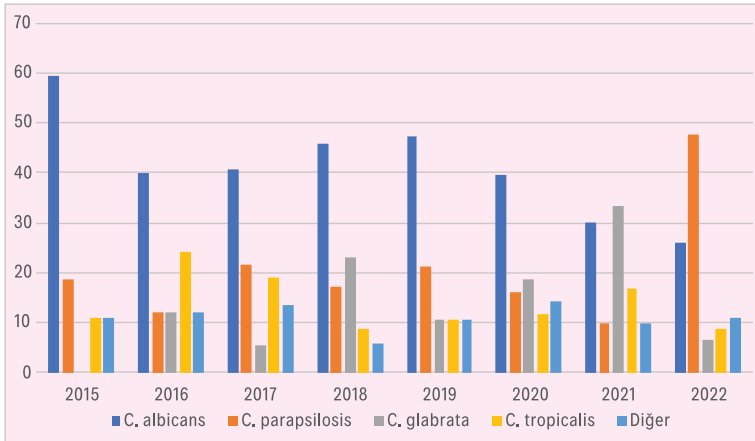
KAN KÜLTÜRLERİNDEN
İZOLE EDİLEN CANDIDA
TÜRLERİNİN DAĞILIMI
VE ANTİFUNGAL
DUYARLILIKLARI:
8 YILLIK RETROSPEKTİF
İNCELEME

Tablo 1. Candida türlerinin izole edilen suşlara, cinsiyete ve klinik birimlere göre dağılımı					
Suş	Toplam	Kadın	Erkek	Yoğun Bakım Klinikleri	Diğer Klinikler
	n %	n %	n %	n %	n %
<i>C. albicans</i>	124 (42,5)	52 (17,8)	72 (24,7)	114 (39,0)	10 (3,4)
<i>C. parapsilosis</i>	62 (21,2)	24 (8,2)	38 (13,0)	49 (16,8)	13 (4,5)
<i>C. glabrata</i>	38 (13,0)	18 (6,2)	20 (6,8)	33 (11,3)	5 (1,7)
<i>C. tropicalis</i>	37 (12,7)	12 (4,1)	25 (8,6)	34 (11,6)	3 (1,0)
Diğer*	31 (10,6)	15 (5,1)	16 (5,5)	20 (6,9)	11 (3,8)
Toplam	292 (100,0)	121 (41,4)	171 (58,6)	250 (85,6)	42 (14,4)

*C. krusei, C. kefyr, C. pelliculosa, C. dubliniensis, C. guilliermondii, C. lusitanae, C. lipolytica, C. norvegensis, C. ciferri

Tablo 2. Candida türlerinin yıllara göre dağılımı								
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
<i>C. albicans</i>	16(59,3)	10(40,0)	15(40,6)	16(45,7)	18(47,4)	17(39,5)	9(30,0)	12(26,1)
<i>C. parapsilosis</i>	5(18,5)	3(12,0)	8(21,6)	6(17,1)	8(21,1)	7(16,2)	3(10,0)	22(47,8)
<i>C. glabrata</i>	0(0,0)	3(12,0)	2(5,4)	8(22,9)	4(10,5)	8(18,6)	10(33,3)	3(6,5)
<i>C. tropicalis</i>	3(11,1)	6(24,0)	7(18,9)	3(8,6)	4(10,5)	5(11,6)	5(16,7)	4(8,7)
Diğer*	3(11,1)	3(12,0)	5(13,5)	2(5,7)	4(10,5)	6(14,1)	3(10,0)	5(10,9)
Toplam	27(100,0)	25(100,0)	37(100,0)	35(100,0)	38(100,0)	43(100,0)	30(100,0)	46(100,0)

*C. krusei, C. kefyr, C. pelliculosa, C. dubliniensis, C. guilliermondii, C. lusitanae, C. lipolytica, C. norvegensis, C. ciferri



Şekil 1. Candida türlerinin yıllara göre dağılım oranları

AST-YS08 antifungal duyarlılık test paneli içinde bulunan Amfoterisin B, Kaspofungin, Flukonazol, Flusitozin, Mikafungin ve Vorikonazol antifungal antibiyotikleri için MIK değerleri tespit edilmiştir. Bu antifungaller CLSI önerileri doğrultusunda seçilmiş ve laboratuvarımızda da rutinde çalışılıp sonuç verilen antibiyotikler olması nedeniyle çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların ardışık tekrarlayan üremelerinde izole edilen aynı suşlardan sadece biri çalışmaya alınmıştır. Kan kültüründe üreyen bütün Candida türü mantarlar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlanma kriteri olarak kan kültüründe üreyen Candida dışı mantarlar çalışma dışında bırakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 17 (SPSS Incorporated, Chicago) programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ve Fisher's Exact testi ile incelenerek $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Onam

Etik kurul izni Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.12.2022 tarih ve 226 numaralı kararı ile alınmıştır ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak çalışma yapılmıştır.

BULGULAR

Toplam 292 suşun 121'i (%41,4) kadın, 171'i (%58,6) erkek hastalara ait kan örneklerinden izole edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması ($76 \pm 18,04$) ve yaş aralığı 19-93 idi. *C. albicans* kadın hastalarda (%17,8) ve erkek hastalarda (%24,7) en sık izole edilen suş olarak tespit edildi. Her iki cinsten de ikinci sıklıkta izole edilen suş *C. parapsilosis* idi (%8,2 ve %13,0). İzole edilen tüm suşlarda erkek hasta sayısının kadın hasta sayısına göre fazla olduğu görüldü (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 292 Candida suşunun toplam 250'si (%85,6) yoğun bakım kliniklerinden gelen kan örneklerinden 42'si (%14,4) ise diğer kliniklerden gelen kan örneklerinden izole edilmiştir. Tür dağılımına baktığımızda, yoğun bakım kliniklerinde *C. albicans* (%39,0), diğer kliniklerde ise *C. parapsilosis* (%4,5) en sık izole edilen türdü.

İzole edilen 292 Candida suşundan 124'ü (%42,5) *C. albicans* idi ve en sık izole edilen suştur. *C. albicans*'ı sırasıyla *C. parapsilosis* 62 (%21,2), *C. glabrata* 38(%13,0) ve *C. tropicalis* 37 (%12,7) izlemektedir. Bu beş suşun dışında izole edilen diğer Candida suşlarının toplamı ise 31 (%10,6) idi (Tablo 1).

Yıllara göre Candida türlerinin dağılımına bakıldığında toplam sayı en fazla 2022 yılında 46 olarak gözlemlenmiştir. Yıllara göre dağılımda da *C. albicans* 2022 yılı hariç en sık izole edilen suş olmuştur. 2021 yılında *C. glabrata*, 2022 yılında ise *C. parapsilosis* en sık izole edilen suş olarak bulunmuştur. Toplam izolat sayısına bakıldığında, sayının 2015 yılında 27 iken 2022 yılında 46 olduğu görülmektedir (Tablo 2). Şekil 1'de yıllara göre Candida türlerinin dağılım oranları görülmektedir.

Tablo 3. Antifungal ilaçların yıllara göre duyarlılık oranları								
		Kaspofungin	Amfoterisin B	Flukonazol	Flusitozin	Mikafungin	Vorikonazol	p
2015	S n (%)	25(92,6)	24(88,9)	24(88,9)	24(88,9)	22(81,48)	24(88,9)	
	DBD n (%)	0(0,0)	1(3,7)	0(0,0)	2(7,4)	2(7,4)	1(3,7)	
	R n (%)	2(7,4)	2(7,4)	3(11,1)	1(3,7)	3(11,11)	2(7,4)	0,814
2016	S n (%)	22(88,0)	25(100)	21(84,0)	25(100)	24(96,0)	23(92,0)	
	DBD n (%)	0(0,0)	0(0,0)	3(12,0)	0(0,0)	1(4,0)	0(0,0)	
	R n (%)	3(12,0)	0(0,0)	1(4,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(8,0)	0,13
2017	S n (%)	35(94,6)	37(100,0)	30(81,1)	36(97,3)	29(78,4)	36(97,3)	
	DBD n (%)	2(5,4)	0(0,0)	1(2,7)	0(0,0)	6(16,2)	0(0,0)	
	R n (%)	0(0,0)	0(0,0)	6(16,2)	1(2,7)	2(5,4)	1(2,7)	0,007
2018	S n (%)	30(85,7)	33(94,3)	26(74,3)	35(100,0)	33(94,2)	32(91,4)	
	DBD n (%)	2(5,7)	0(0,0)	5(14,3)	0(0,0)	1(2,9)	1(2,9)	
	R n (%)	3(8,6)	2(5,7)	4(11,4)	0(0,0)	1(2,9)	2(5,7)	0,38
2019	S n (%)	35(92,1)	38(100,0)	33(86,8)	37(97,4)	38(100,0)	34(89,4)	
	DBD n (%)	3(7,9)	0(0,0)	0(0,0)	1(2,6)	0(0,0)	2(5,3)	
	R n (%)	0(0,0)	0(0,0)	5(13,2)	0(0,0)	0(0,0)	2(5,3)	0,002
2020	S n (%)	39(90,7)	41(95,4)	43(100,0)	41(95,4)	42(97,3)	41(95,4)	
	DBD n (%)	3(7,0)	1(2,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(2,3)	
	R n (%)	1(2,3)	1(2,3)	0(0,0)	2(4,6)	1(2,3)	1(2,3)	0,843
2021	S n (%)	28(93,3)	26(86,6)	28(93,3)	25(83,3)	30(100,0)	30(100,0)	
	DBD n (%)	2(6,7)	2(6,7)	0(0,0)	2(6,7)	0(0,0)	0(0,0)	
	R n (%)	0(0,0)	2(6,7)	2(6,7)	3(10,0)	0(0,0)	0(0,0)	0,163
2022	S n (%)	44(95,6)	42(91,3)	41(89,1)	41(89,1)	46(100,0)	40(87,0)	
	DBD n (%)	1(2,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
	R n (%)	1(2,3)	4(8,7)	5(10,9)	5(10,9)	0(0,0)	6(13,0)	0,104
TOPLAM	S n (%)	258(91,8)	266(94,7)	246(87,5)	264(93,9)	264(93,9)	260(92,5)	
	DBD n (%)	13(4,6)	4(1,4)	9(3,2)	5(1,8)	10(3,6)	5(1,8)	
	R n (%)	10(3,6)	11(3,9)	26(9,3)	12(4,3)	7(2,5)	16(5,7)	0,004

S: Duyarlı, DBD: doza bağlı duyarlı, R: dirençli

Candidaların tür dağılımına baktığımızda 2016 yılından itibaren albicans dışı Candida sayısının C. albicans sayısına göre daha fazla artış gösterdiği ve bu artışın 2022 yılına kadar da devam ettiği görülmektedir (Şekil 2).

Antifungal direnç oranlarına bakıldığında sekiz yılın toplamında en yüksek oranda flukonazol direnci (%9,3), ikinci sıklıkta vorikonazol direnci (%5,7) tespit edilmiştir. En düşük direnç ise mikafunginde (%2,5) saptanmıştır. 2017 ve 2019 yıllarında flukonazolün direnç oranı diğer antifungallerin direnç oranlarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,007$ ve $p=0,002$). Tüm yılların toplam direnç oranlarına bakıldığında da flukonazole olan direnç diğer antifungallere olan dirençten anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Flukonazolden sonra ikinci sıklıkta dirençli antifungal olarak vorikonazol (%5,7)

görülmektedir. Flusitozin ve amfoterisin B direncinin de giderek arttığı görülmektedir. Tüm Candida suşlarının yıllara göre antifungal duyarlılık dağılımları Tablo 3'te verilmiştir.

Candida türleri içinde en sık tespit ettiğimiz türlerin antifungal duyarlılıklarına bakıldığında flukonazol direnci en yüksek C. albicans'ta (%4,8) ve C. parapsilosis'te (%11,3) görülmüştür. C. glabrata'da kaspofungin (%13,1) direnç oranı diğer antifungallere göre artmıştı. C. glabrata'da kaspofungin direnci diğer antifungallerin direncine göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,019$). Ayrıca kaspofunginin direnç oranı diğer türlere göre C. glabrata'da anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,011$). C. tropicalis antifungal direnci en az olan suştur ve sadece bir izolat amfoterisin B'ye dirençli bulundu. Kaspofungin direnci en fazla C. glabrata'da (%13,1), amfoterisin B direnci en fazla C. parapsilosis'te,

Tablo 4. En sık görülen Candida türlerinin antifungal duyarlılıkları														
		C. Albicans (n=124)			C. Parapsilosis (n=62)			C. Glabrata (n=38)			C. Tropicalis (n=37)			p
		S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R	
Kaspofungin	n %	120 (96,8)	1 (0,8)	3 (2,4)	60 (96,8)	0 (0,0)	2 (3,2)	24 (63,2)	9 (23,7)	5 (13,1)	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,011
Amfoterisin B	n %	121 (97,6)	0 (0,0)	3 (2,4)	59 (95,2)	1 (1,6)	2 (3,2)	37 (97,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	36 (97,3)	0 (0,0)	1 (2,7)	0,991
Flukonazol	n %	115 (92,8)	3 (2,4)	6 (4,8)	55 (88,7)	0 (0,0)	7 (11,3)	2 (73,7)	9 (23,7)	1 (2,6)	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,071
Flusitozin	n %	120 (96,8)	0 (0,0)	4 (3,2)	59 (95,2)	0 (0,0)	3 (4,8)	37 (97,4)	0 (0,0)	1 (2,6)	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,744
Mikafungin	n %	118 (95,2)	2 (1,6)	4 (3,2)	52 (83,9)	9 (14,5)	1 (1,6)	38 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,453
Vorikonazol	n %	119 (96,0)	1 (0,8)	4 (3,2)	57 (92,0)	2 (3,2)	3 (4,8)	38 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,346
p				0,822			0,173			0,019			0,552	
S: Duyarlı, DBD: doza bağlı duyarlı, R: dirençli														

flukonazol direnci en fazla C. parapsilosis'te (%4,3), mikafungin direnci en fazla C. albicans'ta (%3,2) ve vorikonazol direnci de en fazla C. parapsilosis'te (%4,8) görüldü (Tablo 4). Şekil 3'te en sık görülen Candida türlerinin antifungal direnç grafiği görülmektedir.

TARTIŞMA

Candida türleri yüzeysel enfeksiyonlardan derin dokularda oluşan enfeksiyonlara kadar çok çeşitli enfeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkan mikroorganizmalardır.⁶ Ciddi mortalite ve morbiditeye neden olurlar ve nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın dördüncü nedenidirler. Son yıllarda C. albicans dışı türlerin sebep olduğu enfeksiyonlarda ciddi bir artış gözlenmiş ve Candida türlerinde de epidemiyolojik değişimler saptanmıştır.⁷

Yaklaşık 15 Candida türü invaziv kandidemi etkeni olmakla birlikte ARTEMIS DİSK küresel sürveyans çalışmalarından da elde edilen sonuçlara göre de tüm Candida enfeksiyonlarının %92-95'i en yaygın beş tür olan C.albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis ve C. krusei tarafından oluşmaktadır. Dünya çapında yapılan diğer çalışmalarda da en sık C. albicans (%50-70) izole edilmiş ve C. albicans'ı diğer sık görülen türler izlemiştir.^{4,5,8-10} Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda da C. albicans birinci sıklıkta izole edilirken C. parapsilosis, C. tropicalis ve C. glabrata diğer sık tespit edilen türler olmuşlardır.¹¹⁻¹⁵

Bizim çalışmamızda C. albicans %42,5, C. parapsilosis %21,2, C. glabrata %13,0 ve C. tropicalis %12,7 oranında tespit edildi. Özellikle ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda C. albicans'tan sonra en sık izole edilen tür C. parapsilosis olarak görülmektedir.

Bizde çalışmamızda en sık C. albicans'ı, ikinci sıklıkta da C. parapsilosis suşunu izole ettik. Albicans dışı Candidaların sayısının yıllara göre gittikçe arttığını ve özellikle de 2020 yılından itibaren bu artışın daha hızlı seyrettiğini görmekteyiz. Dünyadaki verilere paralel olarak bulunan bu sonuçlar bizde de Candida dışı türlere doğru bir kaymanın olduğunu göstermektedir.

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına bakıldığında Al-Musawi ve ark. çalışmasında suşların %53,8'i erkek, %46,2'si kadın hastadan izole edilmiştir. 2015'te yapılan bir çalışmada kandidemi oranı erkeklerde (%65,7) daha yüksek tespit edilmiş.^{16,17} Bizdeki çalışmalara bakıldığında Beder ve ark. çalışmasında Candida suşlarının %56'sını erkek, %45'ini kadın hastalardan izole etmişlerdir.¹⁸ Yapılan diğer bazı çalışmalarda da kadın hasta oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.^{19,20} Çalışmamızda cinsiyet dağılımına baktığımızda 292 suşun 171'i (%58,6) erkek, 121'i (% 41,4) kadın hastalardan izole edilmiştir.

Albicans ve Albicans dışı dağılım ile klinik dağılıma baktığımızda Bustamante ve ark. albicans dışı Candida oranını %60,1, C. albicans oranını da %39,9 olarak tespit etmişlerdir.²¹ Lindberg çalışmasında yoğun bakım kliniklerinden gelen isolatların oranını %31 bulmuş ve yoğun bakım kliniğindeki hastalarda C. albicans sıklığını diğer klinik birimlere göre anlamlı yüksek tespit etmiş, Al-Musawi, ve ark. da isolatların %30,8'ini C. albicans, %69,2'sini albicans dışı Candida olarak saptamışlar.^{4,16}

Bizdeki çalışmalara bakıldığında Alçi ve ark. tüm isolatların %64,3'ünü C. albicans ve %35,7'sini albicans dışı Candida olarak bulmuşlardır. 2021

yılında yapılan bir çalışmada hastaların %66,3'ü yoğun bakım kliniğinden, %33,7'si diğer kliniklerden gelmiştir.^{20,22}

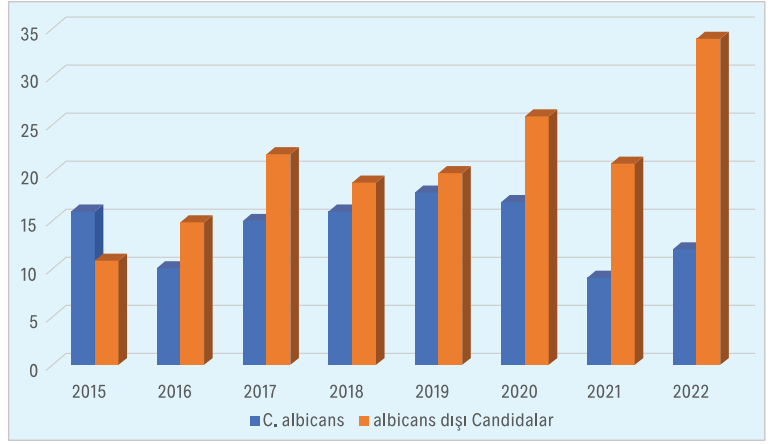
Çalışmamızda 292 Candida suşunun %85,6'sı yoğun bakım kliniklerinden, %14,4'ü ise diğer kliniklerden izole edildi. Tür dağılımına baktığımızda, yoğun bakım kliniğinden en sık *C. albicans*'i (%39,0), ikinci sıklıkta *C. parapsilosis*'i (%16,8) izole ettik. Diğer kliniklerde *C. parapsilosis*'in (%4,5) sayısı diğer suşlara göre fazlaydı. Yoğun bakım kliniklerinde albicans dışı Candidalar 136 (%54,4), *C. albicans* 114 (%45,6) oranında, diğer kliniklerde albicans dışı Candidalar 32 (%76,2), *C. albicans* 10 (%23,8) olarak bulundu. Albicans dışı suşlar *C. albicans* suşuna oranla hem yoğun bakım kliniklerinde hem de diğer kliniklerde daha fazla izole edildi. Sonuçlarımızın yapılan çalışmalara benzer olduğunu görmekteyiz.

Hem ülkemizde hem de yurt dışında yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda izolatların en fazla yoğun bakım kliniklerinden elde edildiği görülmektedir. Yine albicans dışı kandida suş oranının *C. albicans* oranına göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda albicans dışı Candida türlerindeki artışın önde gelen sebebinin kullanılan ampirik antifungal tedavilere bağlı olduğu düşünülmektedir.

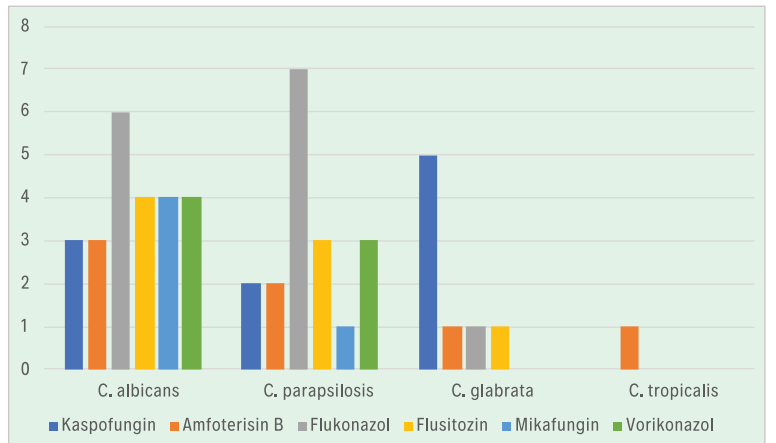
Candida türlerine bağlı enfeksiyonlarının tedavisinde azoller, ekinokandinler, polienler, alilaminler ve nükleosit analogları, suş duyarlılığına, enfeksiyon bölgesine ve tipine bağlı olarak dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.²³

Antifungal ilaçların özellikle de ekinokandinlerin ampirik tedavilerde gittikçe artan miktarlarda uygulanmaya başlanması ile kandida epidemiyolojisi değişmeye başlamış antifungallerin direnç oranlarının arttığı görülmüştür. Tüm bunların sonucunda da dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır.²⁴

İlk triazol türevi olan flukonazol fungistatik etkili geniş spektrumlu ve sistemik fungal enfeksiyonlarda kullanılan bir antifungaldir.²⁵ Candida türlerinin antifungal tedavi prosedürlerindeki değişimler tür dağılımında değişimlere ve ilaç direnç oranlarında artmaya neden olmuştur. Yapılan bir çalışma sonucunda görülmüş ki flukonazole ve kaspofungine önceden maruziyet bu iki ilacın MIK değerini artırmıştır. Flukonazole önceden maruz kalma *C. albicans*'ta azalma, *C. glabrata* ve *C. krusei*'de artış meydana getirirken, kaspofungine önceden maruz kalma *C. parapsilosis*'te artışa neden olmuştur. Sonuç olarak hem tür değişimi gözlenmiş hem de ilaç direnci artmıştır. Halihazırda Candida enfeksiyonlarında en



Şekil 2. *C. albicans* ve albicans dışı Candidaların yıllara göre dağılımı



Şekil 3. En sık görülen Candida türlerinin antifungal direnç grafiği

yaygın reçete edilen azol grubu antifungalın flukonazol olduğu düşünülürse bu tür değişimler tedavi prosedürleri açısından sorun yaratacaktır.^{26,27} Sipsas ve ark. çalışmasında flukonazol ve kaspofungin'in artan yada azalan kullanımı sonucu tür değişimi olmuş *C. glabrata*'da azalma ve *C. parapsilosis*'te artış meydana gelmiştir.²⁸ Yapılan diğer çalışmada flukonazole direnç toplam suşlarda %7,3 olarak bulunmuş, tür dağılımına bakıldığında *C. glabrata*'da %11,9, *C. albicans*'ta %2,3, *C. tropicalis*'te %6,2, *C. parapsilosis*'te %4,1 bulunmuştur.²⁹

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında flukonazol direncinin %0-38 arasında değiştiği görülmektedir. Ayrıca direnç bölgelere göre farklılıklar göstermekte ve oranı da giderek artmaktadır.³⁰ Güngör'ün çalışmasında Candida izolatlarının toplam flukonazol direncini % 6,55 bulunmuştur.¹⁴ Alçi ve arkadaşları en yüksek flukonazol direnç oranını *C. parapsilosis*'te (%25,4) tespit ederken, *C. albicans*'ta %2,5, *C. tropicalis*'te %1,4 bulmuşlardır.²² Er ve ark. ise *C. albicans*'ta %8,8, *C. parapsilosis*'te %54,8 ve *C. glabrata*'da %6,7 flukonazol direnci saptamışlardır. Tüm Candida izolatlarında da flukonazol direnci %30,3 saptamışlardır.²⁰

Bizim çalışmamızda da toplamda en yüksek direnç flukonazolda %9,3 görülmüş ve direnç diğer antifungallere olan dirençten anlamlı yüksek bulunmuştur. Suş dağılımına bakıldığında en yüksek direnç *C. parapsilosis*'te (%11,3) görülürken *C. albicans*'ta %4,8, *C. glabrata*'da %2,6 bulunmuş *C. tropicalis* izolatlarının tümünün flukonazole duyarlı olduğu görülmüştür. En yüksek direnç oranının *C. parapsilosis*'te olması dikkat çekicidir ve bunun uygulanan ampirik tedavi protokollerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Flukonazolden türetilmiş olan vorikonazol, fungistatik etkili, geniş spektrumlu bir azol antifungal ajanıdır. Diğer antifungallere dirençli olan veya diğer antifungal tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılan bir antifungaldir.²⁵ *Candida* suşlarında vorikonazole in vitro direnci %2,9 bulurken, 40 ülkeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada *C. albicans* suşlarında vorikonazol direnç ise %1,2 olarak bulunmuştur.^{17,31}

Bizde yapılan çalışmalarda vorikonazol direnci %3,5, %2,3 ve %6 olarak bulunmuş.^{18,19,32} Şanlı ve ark. toplam vorikonazol direncini %5 bulurken, *C. albicans*'ın vorikonazole %3,8, *C. glabrata*'nın %7,7, *C. tropicalis*'in (%2,6) direnç gösterdiğini saptamışlardır.¹¹

Yaptığımız çalışmada vorikonazole direnç %5,7 oranıyla flukonazolden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Tür düzeyinde *C. albicans* %3,2, *C. parapsilosis* %4,8 oranında vorikonazole dirençli iken *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'te direnç görülmemiştir. Tüm yıllara bakıldığında 2022 hariç direnç oranlarının düşük ve birbirine yakın olduğu görülürken 2022 yılında dirençli suş oranı artış göstermiştir. Bu tablo COVID hastalığı ve sonrasında oluşan komplikasyonlara bağlı gelişen fungal enfeksiyonlara bağlı olabilir. COVID döneminde artan sekonder enfeksiyonlar, tür değişiminin ve direnç oranları artışının olası sebebi olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da en fazla vorikonazol direnci *C. parapsilosis*'te (%4,8) görüldü ve yine 2022 yılında sayısı en fazla artan *Candida* türü de *C. parapsilosis* idi.

Mikafungin, kaspofungin ve anidulafungin'in içinde bulunduğu ekinokandinler fungisidal etkili invazif kandidozların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antifungal ilaçlardır.²⁵

Özellikle *C. glabrata*'ya mükemmel etkinlik göstermekle birlikte kazanılmış direnç giderek artmaktadır. Ekinokandinlere uzun süreli maruziyet bu direncin ana nedeni olarak gösterilmektedir.³³ Pfaller ve Wisplinghoff *C. glabrata*'da kaspofungine Direnç oranlarını %5,1 ile %7,9 bulmuşlardır.^{34,35} Başka bir çalışmada izolatların %4,7'si kaspofungine, %1,3'ü mikafungine dirençli bulunmuş. Tür düzeyinde ise *C. albicans*'ta kaspofungin direnci %4,6, *C. tropicalis*'te %21,1 olarak bulunmuş.¹⁷

Bizde *Candida* suşlarında kaspofungine direnci Etiz ve ark. %11, Savcı ve ark. %6, Aydoğan ve ark. %7,4 olarak tespit ederken, Özkaya ve ark. kaspofungin direncine rastlamamışlardır.^{19,32,36,37} Başka bir çalışmada toplamda mikafungine direnç %2,2 bulunurken, tür düzeyinde *C. albicans*'ın %0,6 ve *C. tropicalis*'in %4,9 direnç gösterdiği tespit edilmiş.¹¹ Diğer çalışmalarda mikafungin direnci %3,7 olarak bulunmuş.¹⁹

Bizim çalışmamızda toplam kaspofungin direnci %3,6, mikafungin direnci %2,5 olarak bulundu. Tür dağılımına baktığımızda ise *C. glabrata*'da kaspofungin direncini %13,1 oranıyla anlamlı yüksek tespit ettik. *C. glabrata*'yı sırasıyla *C. parapsilosis* %3,2 ve *C. albicans* %2,4 takip etti. *C. tropicalis* suşunda ise dirence rastlanmadı. Mikafungin direnci *C. albicans*'ta %3,2 ve *C. parapsilosis*'te %1,6 görülürken *C. glabrata* ve *C. tropicalis* suşlarında direnç görülmedi.

Floroprimum grubundan geniş spektrumlu ve fungisidal etkili bir antifungal olan Flusitozin sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.²⁵ Gualco ve ark. *C. albicans*'ta flusitozine direnci %1, *C. tropicalis*'te %11,4 olarak bildirilirken *C. parapsilosis*'te direnç tespit etmemişlerdir.³⁸ Jung ve ark.'nın çalışmasında flusitozine direnç *C. albicans*'ta %3,2, *C. parapsilosis*'te %1,5, *C. glabrata*'da %1,4 bulunurken *C. tropicalis* izolatlarının tümü duyarlı tespit edilmiştir.³⁹

Ülkemizdeki çalışmalara baktığımızda Alçi ve ark. flusitozine toplam direnci %1,4 olarak bildirirken tür düzeyinde *C. tropicalis*'te %6,9, *C. albicans*'ta % 0,5 ve *C. parapsilosis*'te % 0,3 bulmuşlardır.²²

Çalışmamızda flusitozin direncini toplamda %4,3 bulurken suş dağılımına baktığımızda *C. parapsilosis*'te % 4,8, *C. albicans*'ta %3,2, *C. glabrata*'da %2,6 bulduk, *C. tropicalis*'te flusitozin direncine rastlamadık. Yapılan çalışmalara baktığımızda toplam direnç oranımız çıkan sonuçlarla benzerlik gösterirken tür düzeyinde *C. parapsilosis*'in flusitozine direnç oranı bizim çalışmada diğer çalışmalara göre yüksek bulundu.

Amfoterisin B polien türevi geniş spektrumlu antifungal ilaçtır. Fungisidal etkilidir ve invazif mantar enfeksiyonlarında altın standart olarak tercih edilir.²⁵ Yurtdışında yapılan çalışmalarda amfoterisin B direncini Sipsas ve ark. tüm izolatlarda %4, Kaur ve ark. %7,8 bulmuşlardır.^{28,23} Bustamante ve ark. *C. parapsilosis* izolatlarında %7 oranında yüksek bir amfoterisin B direnç oranı tespit etmişlerdir.²¹

Bizde Kılınçel ve ark. kan kültürü örneklerinde yaptıkları çalışmada toplam suşların %7'si, amfoterisin B'ye dirençli iken tür düzeyinde *C. albicans* %9, *C.*

parapsilosis %7 ve *C. glabrata* %10 dirençli tespit edilmiştir.⁴⁰ Savcı ve ark. %5, Alçı ve ark. %4,5 direnç tespit etmişlerdir.^{22,32}

Bizim çalışmamızda tüm izolatlarda %3,9 oranı ile amfoterisin B'ye direnç flukonazol ve vorikonazolden sonra üçüncü sıklıkta görülmüştür. Dirençte özellikle 2021 yılından itibaren artma eğilimi vardır. Türlerin amfoterisin B direnç oranlarına baktığımızda *C. parapsilosis*'te (%3,2) nisbeten bir artış görülmektedir. Bu artış 2022 yılında *C. parapsilosis*'in sayısındaki artışla orantılı olabilir. Ayrıca *C. parapsilosis*'teki sayı ve direnç oranlarının artışının pandemi döneminde olması da dikkat çekmektedir. Hastanemiz COVID pandemisi döneminde pandemi hastanesi olarak hizmet vermiş ve bu dönemde oldukça yoğun hasta yatışı ve tedavisi gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar COVID hastalığının ve sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlarının candidemi sıklığında, türlerin dağılımında ve direnç oranlarının artmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Dünya genelinde özellikle kan dolaşımı enfeksiyonları başta olmak üzere, tüm *Candida* enfeksiyonlarına neden olan suşların dağılımındaki değişimler ve antifungal duyarlılık oranlarında artış, yapılan hemen hemen tüm çalışmaların ortak sonucu olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda *C. albicans* hala

baskın tür olarak görülmektedir. Ancak gözlemlenen tür dağılımındaki bölgesel farklılıklar bize diğer *Candida* türlerinin giderek arttığını göstermektedir. Artan tür değişimleri, antifungal ilaç direncinde artışa ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmakta, sonuç olarak mortalite ve morbiditede artış meydana gelmektedir. Ayrıca hastanede kalış süreleri uzamakta ve bu da ekonomik bir yük olarak karşımıza çıkmaktadır. Bölgesel olarak sıklığı değişen *Candida* türlerinin hızlı ve etkin tedavileri için antifungal tedavi rejimlerinin öncelikle bölgesel epidemiyolojik verilere göre düzenlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak artan enfeksiyon oranları ve tür çeşitliliği *Candida* suşlarının hızlı tanımlanması ve etkin antifungal tedaviye hızlı başlanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz verilerin de öncelikle bölgesel tedavi protokollerine katkı sağlayacağını ve dirençli suş gelişimini azaltıcı yönde faydalı olacağını düşünmekteyiz. Yerel sağlık yönetimlerinde bu verilerin toplanmasının, düzenli takibinin ve tedavi protokollerinin bu veriler ışığında hazırlanmasının uzun vadede hem yerel hem de küresel olarak olumlu sonuçları olacağı kanaatindeyiz.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. Clin Infect Dis 2004; 38: 311–320.
2. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2008; 46: 1206–1213.
3. Schuster MG, Meibohm A, Lloyd L, Strom B. Risk factors and outcomes of *Candida krusei* bloodstream infection: a matched, case-control study. J Infect 2013; 66: 278–284.
4. Lindberg E, Hammarström H, Ataollahy N, et al. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. Sci Rep 2019; 9: 3838.
5. Lyon GM, Karatela S, Sunay S, Adiri Y. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. J Clin Microbiol 2010; 48: 1270–1275.
6. Safdar A, Perlin DS, Armstrong D. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44: 11–16.
7. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-albicans *Candida* infection: An emerging threat. Interdiscip Perspect Infect Dis 2014; 615958.

8. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibility of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 2005; 43: 5848–5859.
9. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag 2014; 10: 95–105.
10. Fortún J, Martín-Dávila P, de la Pedrosa EGG, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. J Infect 2012; 65: 64–70.
11. Şanlı K, Kömürcü SZM, Şahin AS. Kan Kültürlerinde Üretilen Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında *Candida* Epidemiyolojisi ve Antifungal Direnç Değişiminin İncelenmesi, 2015–2019. Dicle Tıp Dergisi 2021; 48: 796–805.
12. Çıkman A, Parlak M, Ceylan MR, et al. Antifungal susceptibility and distribution of *Candida* species isolated from various clinical specimens. Van Tıp Dergisi 2014; 21: 1–5.
13. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Amfoterisin B ve Flukonazole İn Vitro Duyarlılıkları. Selçuk Tıp Derg 2012; 28: 149–151.
14. Güngör K. Bir yıl boyunca gelişen candidemi vakalarının retrospektif incelenmesi. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 2019.

15. Dagi HT, Findik D, Senkeles C, Arslan U. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. *Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 1-5.
16. Al-Musawi TS, Alkhalifa WA, Alasaker NA, et al. A seven-year surveillance of *Candida* bloodstream infection at a university hospital in KSA. *JTUMED* 2021; 16: 184-190.
17. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, et al. *Candida* bloodstream infections in Italy: changing epidemiology during 16 years of surveillance. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 256580.
18. Beder D, Taşbent FE. Kan Kültürlerinde Tespit Edilen *Candida* İzolatlarının Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2020; 34: 77-85.
19. Aydoğan S, Samadzade R, Maçın S, et al. Pandemi Döneminde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Mantar Dergisi* 2022; 13.3: 105-110.
20. Er H, Yılmaz NÖ, Derici YK, et al. Kandidemi Etkenlerinin Tür Dağılımı ve Duyarlılıkları: Hastanemizdeki Ampirik Antifungal Tedavi Politikası Değiştirilmeli mi? *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2021; 51: 150-155.
21. Bustamante B, Martins MA, Bonfietti LX, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida* isolates from bloodstream infections in Lima, Peru. *J Med Microbiol* 2014; 63: 855-860.
22. Alci G, Keçeli SA, Sarıtaş BM. Distribution of *Candida* Species Isolated from Different Clinical Specimens and Their Antifungal Susceptibility Profile: A 5 Year Retrospective Analysis. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2022; 8: 92-98.
23. Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Kumar R. Emergence of non-albicans *Candida* species and antifungal resistance in intensive care unit patients. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6.5: 455-460.
24. Barchiesi F, Orsetti E, Gesuita R, et al. Candidemia Study Group. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection* 2016; 44: 205-213.
25. Tümbay Emel. Tıbbi Mikoloji, İnci Ramazan. Antifungal İlaçlar. *Tıbbi Mikoloji Derneği Yayınları* 2021: 111-126
26. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 532-538.
27. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 201-205.
28. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009; 115: 4745-4752.
29. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two US cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3435-3442.
30. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2015; 31: 13-17.
31. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. 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: 1366-1377.
32. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Turkish J Clin Lab* 2018; 8: 85-90.
33. Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ. Clinical perspectives on echinocandin resistance among *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 514-522.
34. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2008-2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49: 396-399.
35. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 78-81.
36. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2015; 29: 105-113.
37. Özkaya E, Çalışkan A, Kirişçi Ö, Tümer S. 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.
38. Gualco L, Debbia EA, Bandettin R, et al. Antifungal resistance in *Candida* spp. isolated in Italy between 2002 and 2005 from children and adults. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 179-184.
39. Jung SI, Shin JH, Choi HJ, et al. Antifungal susceptibility to amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and flucytosine in *Candida* bloodstream isolates from 15 tertiary hospitals in Korea. *Ann Lab Med* 2012; 32: 426-428.
40. Kılınçel Ö, Akar N, Karamurat ZD, et al. Kan kültürlerinde izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2018; 48: 256-263.